

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° **136**

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

LE LEPRECHAUNISME

par

M. Jean CAUVIN

Né le 1^{er} JANVIER 1945 à MORSALINES -50-

Présentée et Soutenue Publiquement le **27 FEV. 1974**

Président: M. le Professeur L'HIRONDEL

A.C.E.M. CAEN Editeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

MM. BRION
MAIRE
LEAND
MOREL
FOLLIER
THIERY

Gynécologie
Fœtologie
Histologie, embryologie
Bactériologie, virologie
Végétologie
Anatomie et physiologie

MATRIÈRE DE SPÉCIALITÉS ET DE RECHERCHES AVANCÉES

MM. BASTIN
BEUVE-MERY
BÉRENGER
CAVIERE
Mlle DENIS
DESCHAMPE
PROSDOCIMI
SAURANT
GIGNOUX
LECHEVALIER
LETHAPPE
LOYAU
MANDARD
MORIN
SERRA
BOUSSELOT
THOMAS
VANDIER

Thérapeutique, réhabilitation médicale
Médecine interne
Oncologie
Electro-radiologie
Néphrologie
Dermatologie
Névrologie
Médecine préventive et santé publique, Hygiène
Chirurgie générale
Neurologie
Néphrologie
Rhumatologie
Anatomie pathologique
Pharmacologie
Immunologie
Anatomie pathologique
Immunologie, Rhumatologie
Pédiatrie



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie.
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie

MATTRES DE CONFERENCES PROFESSEURS AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie

ABBATUCCI Radiologie (Maître de conférences associé).

A MES PARENTS

qui m'ont permis de poursuivre des
études médicales,

qu'ils trouvent ici le témoignage de
mon affection et de ma profonde re-
connaissance.

A MA FEMME

A MES AMIS

leur aide m'a été précieuse.

A MA FILLE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN L'HÉROLD,
Professeur de Clinique Médicale Interne
à la Faculté de Médecine de Caen.

A MESSIEURS LES MEDECINS DU CENTRE HOSPITALIER LOUIS PASTEUR
DE CHERBOURG

AU DOCTEUR POITRAT,

qui a bien voulu nous conseiller
dans ce travail.

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse et chaleureusement encouragé pour
sa rédaction.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN L'HIRONDEL,
Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de CAEN,

Il nous a inspiré le sujet de cette
Thèse et constamment encouragé pour
sa rédaction,

Nous le prions de trouver ici le
témoignage de notre vive reconnaissance
pour l'enseignement qu'il nous a dis-
pensé et la bienveillance qu'il a ma-
nifesté à notre égard.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUIHARD,

Professeur de Pédiatrie

A MONSIEUR LE DOCTEUR VENEZIA,

Agrégé de Pédiatrie

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUSSELOT,

Agrégé d'Anatomie Pathologique, -

qui nous ont fait l'honneur de
siéger dans ce Jury,

qu'ils trouvent ici l'expression de
notre profond respect et de notre
gratitude.

INTRODUCTION

- oOo -

En 1954, DONOHUE et UCHIDA, deux auteurs canadiens, sont les premiers à isoler un syndrome caractérisé par un nanisme avec émaciation extrême et faciès grotesque. Ils donnèrent à ce syndrome le nom de leprechaunisme par référence au leprechaun, gnôme du folklore irlandais.

Pour étudier cette maladie, nous proposons le plan suivant :

après avoir décrit le cas observé dans le Service des Professeurs Jean L'HIRONDEL et Jacques GUIHARD (Service de Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de CAEN),

nous rapporterons les 18 observations que nous avons trouvées dans la littérature,

puis nous ferons une étude synthétique de la maladie.

Nous envisagerons ensuite le diagnostic différentiel de la maladie, l'hérédité et le mode de transmission,

et enfin, les différentes hypothèses pathogéniques.

- oOo -

CHAPITRE I

OBSERVATION PERSONNELLE

- oOo -

L'enfant EN... Magalie, est née le 22 Août 1968. Pendant la grossesse, la mobilité utérine a été tardive et faible. Un hydramnios important a été noté en fin de grossesse.

L'accouchement est rapide, le liquide amniotique est teinté de méconium, cependant l'enfant crie aussitôt.

L'enfant est née à terme, pèse 3,560 kg, pour une taille de 49 cm et un périmètre crânien de 37,5 cm. Il n'y a pas de nanisme à début intra-utérin, le périmètre crânien est augmenté.

Il s'agit d'un cinquième enfant. Les 4 enfants précédents sont normaux et actuellement en bonne santé. Il n'ya pas eu d'antécédent de fausse couche. Le père et la mère ont 38 ans chacun, ils sont en bonne santé et ne sont pas consanguins. Il n'y a pas de maladie héréditaire familiale.

On ne retrouve pas la notion de prise de médicaments, de radiothérapie, ni de fièvre ou de maladies infectieuses pendant la grossesse. La présence de glycosurie au 6ème mois entraîne une enquête biologique, mais la glycémie et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale sont normales.

L'enfant, née le 22 Août 1968, à 19 H 15, est admise dans le Service le 23 Août 1968 à 8 heures pour pauses respiratoires avec petites réactions convulsives. L'aspect grotesque et tragique de l'enfant est d'emblée frappant : il s'agit d'un enfant cachectique, il y a disparition du tissu adipeux sous-cutané avec seulement persistance des boules de BICHAT. Les muscles et les veines (épicraniennes, en particulier) saillent sous la peau. Le faciès d'aspect vieillot présente de plus une saillie des globes oculaires avec hypertélorisme, les oreilles sont larges et d'implantation basse, le nez est épaté, les narines regardent en avant, les cheveux sont assez abondants implantés bas sur le front. Il existe une discrète hypertrophie des extrémités des mamelons et du clitoris.

L'examen neurologique ne montre pas de signes méningés. La gesticulation est normale. Il existe une hypotonie importante mais symétrique. Les réflexes archaïques sont présents sauf le réflexe de MORO. L'examen pulmonaire et cardiaque est normal, ce n'est qu'à l'âge de 3 mois que l'on note l'apparition d'un petit souffle mésocardiaque irradiant peu. On ne palpe pas de foie, pas de rate, il n'y a pas de hernies inguinales. Les aires ganglionnaires sont libres.

Les premiers jours sont marqués par des accès de cyanose avec mousse aux lèvres, agitation, parfois sueurs. Ces faits se produisent le plus souvent lors des gavages, mais parfois spontanément. De nombreuses glycémies sont effectuées lors des accès de cyanose. Elles ont toujours été trouvées normales sauf une fois à l'âge de 4 jours, on trouve une hypoglycémie à 0,44 g/l (corps réducteurs sanguins). Une perfusion de glucose est alors posée et maintenue pendant 3 jours. Durant cette période la glycémie oscille entre 1 g et 1,50 g. Ensuite la glycémie restera dans les limites de la normale sans traitement.

Dans la première semaine de la vie on note également l'existence d'un ictère physiologique intense. L'ictère est à son maximum d'intensité au 8ème jour de la vie de l'enfant avec

bilirubinémie à 229 mg/l exclusivement constituée de bilirubine libre. Du 29 Août au 1er Septembre, l'enfant reçoit chaque jour 15 unités d'A.C.T.H. intra-musculaire. La bilirubine constituée essentiellement de bilirubine libre baisse alors progressivement. Elle passe de 225 mg/l le 29 Août à 200 mg/l le 30, puis revient rapidement à la normale.

Les ionogrammes sanguins et urinaires sont normaux. La calcémie est trouvée à 80 mg/l.

La glycémie, faite de nombreuses fois et en particulier au moment des accès d'agitation avec sueurs et cyanose, a toujours été trouvée normale, sauf une fois (0,44 g/l à l'âge de 4 jours).

Les protides sanguins sont à un taux normal (63 g à 3 semaines). A l'immuno-électrophorèse on note une légère augmentation des gammaglobulines portant sur les Ig A (0,65 g/l) et les IgM (0,30 g/l). Une recherche de stéatorrhée fut négative.

Le dosage de F.S.H. est normal à deux reprises (inférieur à 5 unités souris).

L'électrocardiogramme montre un aspect de surcharge ventriculaire droite modérée.

Il existe un retard de l'âge osseux (compris entre 1 mois et 3 mois, à 3 mois et 3 semaines).

Une ponction lombaire fut normale. A l'examen ophtalmologique les cornées sont normales, les cristallins transparents, le F.O. normal, une myopie est probable.

Les éléments les plus intéressants de cette étude sont les caryotypes : le caryotype de l'enfant leprechaun est de type féminin 46XX, cinq cellules sur les quatorze examinées montrent des cassures atteignant électivement le chromosome 2. Les caryotypes du père et de la mère sont normaux (Docteur VENEZIA).

L'évolution est caractérisée par l'accentuation progressive du retard staturo-pondéral avec difficultés d'alimentation aboutissant à la cachexie et à la mort en 5 mois. Les difficultés d'alimentation se retrouvent tout au long des cinq mois de vie. Le premier mois, l'enfant reçoit une ration alimentaire normale en qualité et quantité. Les deuxième et troisième mois, il prend 6 x 90 g de guigoz à 15 % et seulement 6 x 80 g de guigoz à 15 % les quatrième et cinquième mois. L'anorexie sévère oblige à de fréquents gavages qui ne parviennent pourtant pas à combattre la dénutrition.

Le retard staturo-pondéral s'accentue progressivement comme le montre les graphiques : le poids et la taille qui sont normaux à la naissance sont à - 2 DS à 2 mois, à - 4 DS à 5 mois. A la mort, à 5 mois, l'enfant pèse 2 900 g (- 58 %) et sa taille est de 51 cm (- 20 %).

Le périmètre crânien qui paraissait élevé à la naissance (37c5 cm pour une taille de 49 cm), l'est toujours à la mort (39 cm pour une taille de 51 cm), cependant il n'a pas augmenté de façon anormale pendant les cinq mois de vie.

Parallèlement au retard staturo-pondéral, s'installe un retard osseux. Le retard psycho-moteur est important associé à une hypotonie généralisée.

A cinq mois, l'enfant meurt dans un état de cachexie extrême.

RESUME de l'OBSERVATION

L'enfant EN... Magalie est née à terme, elle pèse 3 560 g, sa taille est de 49 cm. Les parents ne sont pas consanguins. La grossesse a été normale, on note cependant un hydramnios important en fin de grossesse.

Le faciès est typique : on y trouve une saillie des globes oculaires, un hypertélorisme, des oreilles larges d'implantation basse, un nez épaté avec des narines regardant en avant, les cheveux sont abondants. Il existe une discrète hypertrophie du clitoris, des mamelons et des extrémités.

L'évolution immédiate (au cours de la 1ère semaine de vie) est marquée par l'existence d'un ictère physiologique intense et par des accès de cyanose avec agitation et mousse aux lèvres qu'on ne peut rattacher de façon certaine à des épisodes d'hypoglycémie.

Les examens suivants sont normaux : (ionogramme, calcémie, protides sanguins, F.S.H., ponction lombaire, examen ophtalmologique).

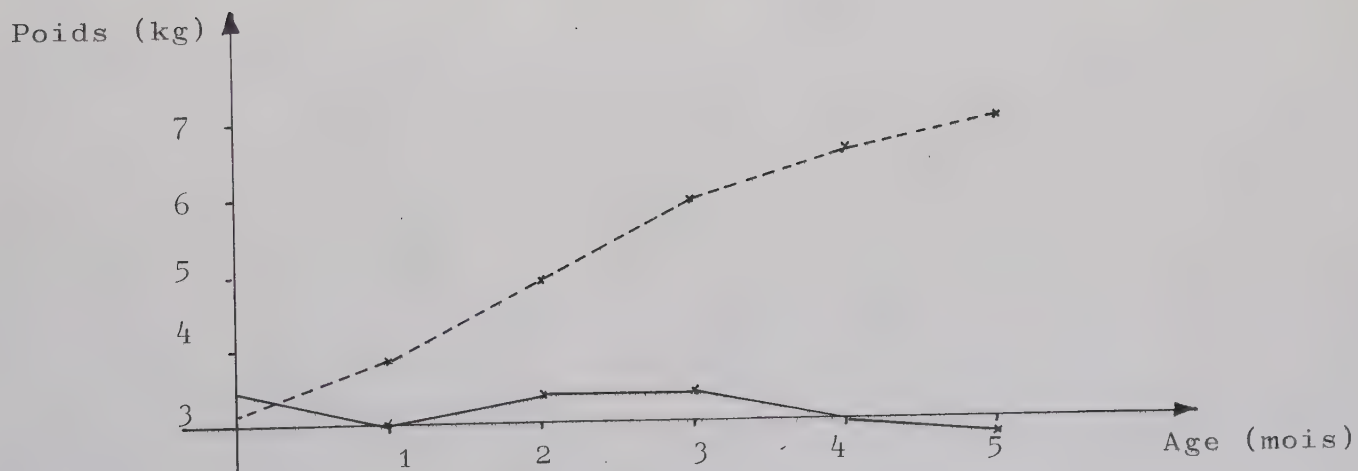
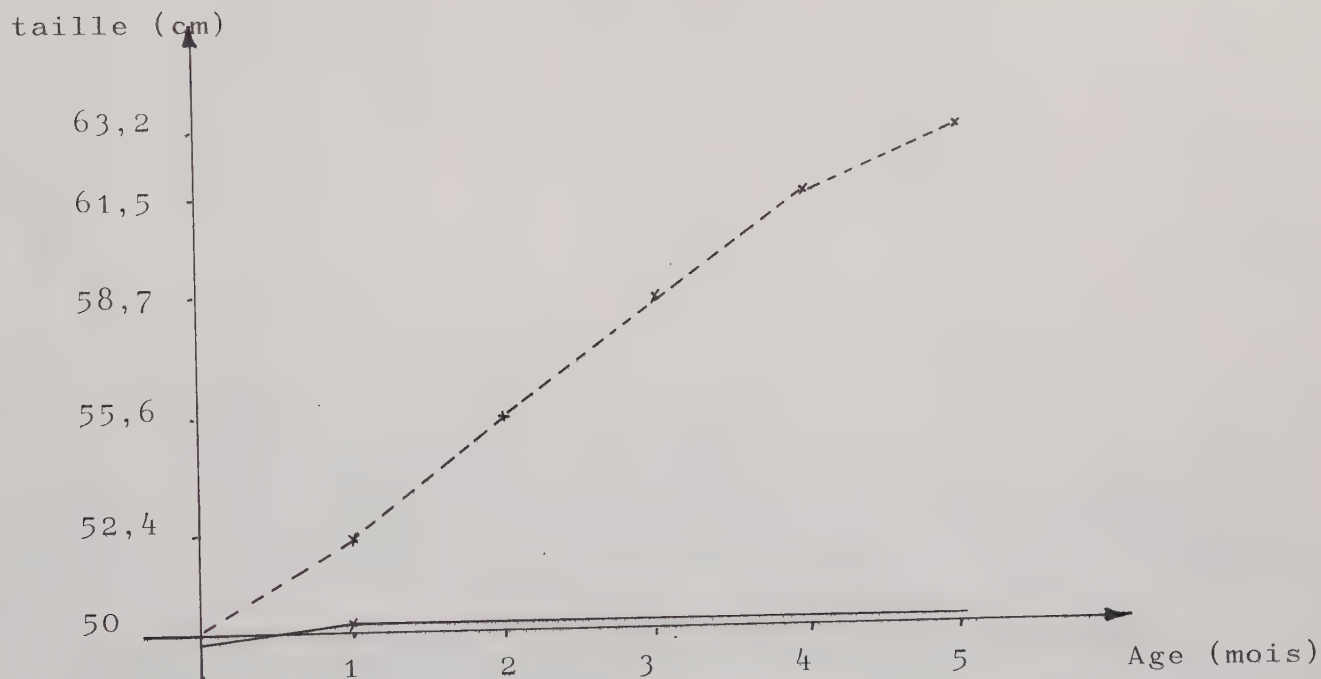
- une glycémie est trouvée à 0,44 g/l,
- l'immunoélectrophorèse montre une légère augmentation des gamma globulines (IgA et IgM),
- l'âge osseux est retardé,
- le caryotype de l'enfant présente de nombreuses cassures atteignant électivement le chromosome 2.

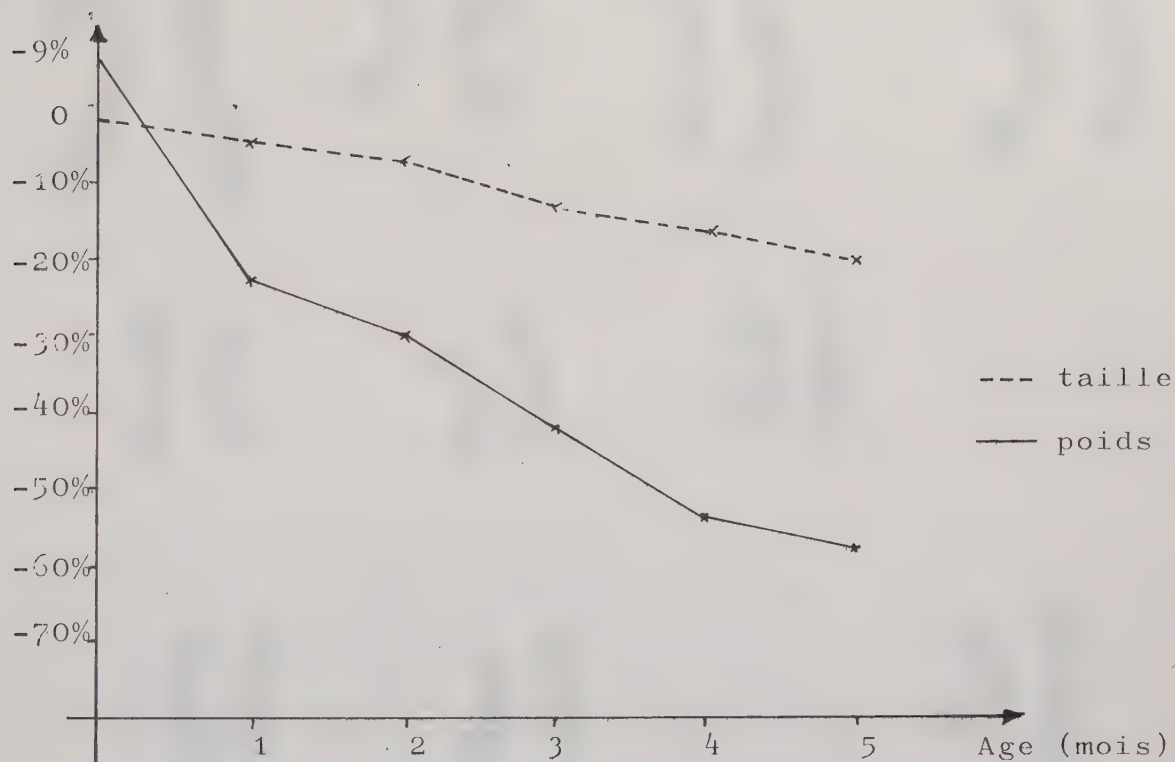
L'évolution est caractérisée par l'accentuation progressive du retard staturo-pondéral avec difficultés d'alimentation aboutissant à la cachexie et à la mort à 5 mois : à la naissance poids et taille sont normaux, le retard staturo-pondéral atteint (- 2 DS) à 2 mois et à la mort à 5 mois il est de (- 4 DS), soit un poids de 2 900 g (- 58 %) et une taille de 51 cm (- 20 %).

- oOo -

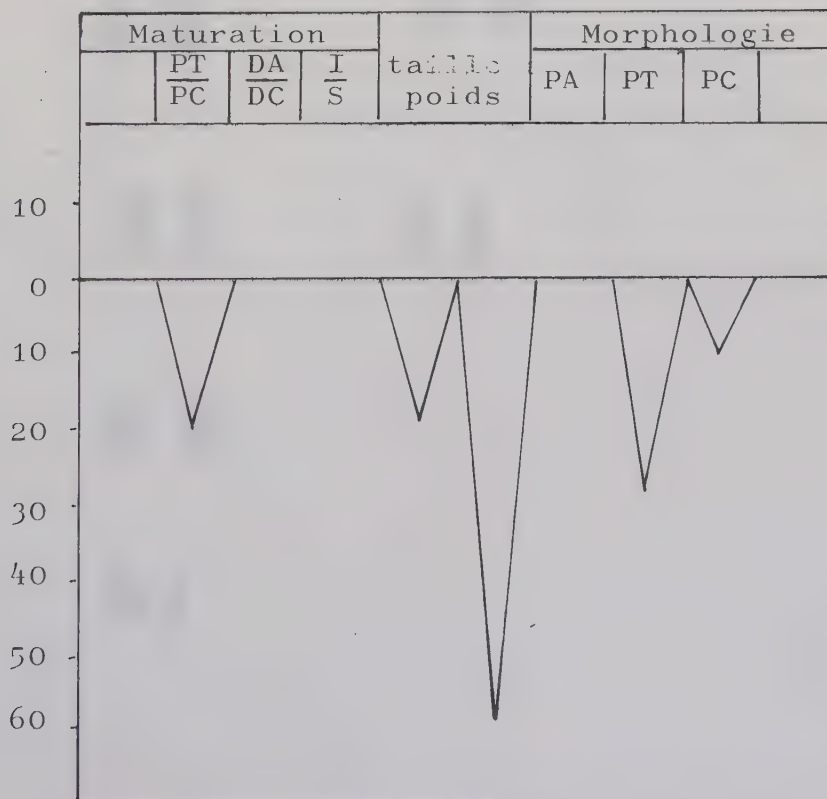
COURBES DE CROISSANCE STATURO-PONDERALE

--- chez le sujet normal féminin
— chez notre malade

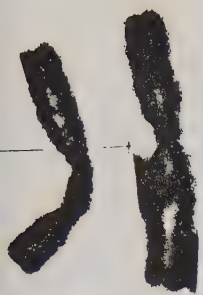




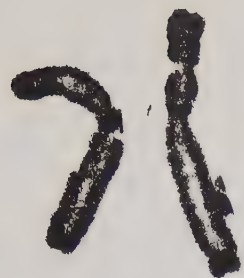
COURBE de CROISSANCE avec DEFICIT STATURAL et PONDERAL
exprimés en % de la normale.



MORPHOGRAMME de l'ENFANT à 5 MOIS



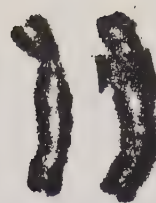
1



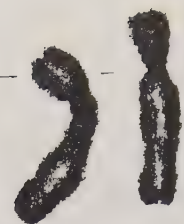
2



3



4



5



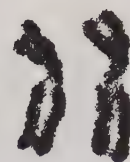
6



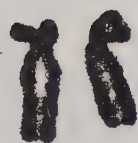
7



8



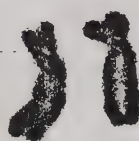
9



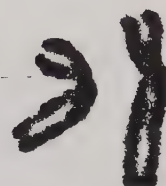
10



11



12



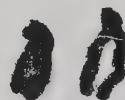
X X



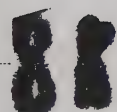
13



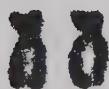
14



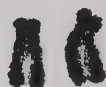
15



16



17



18



19



20

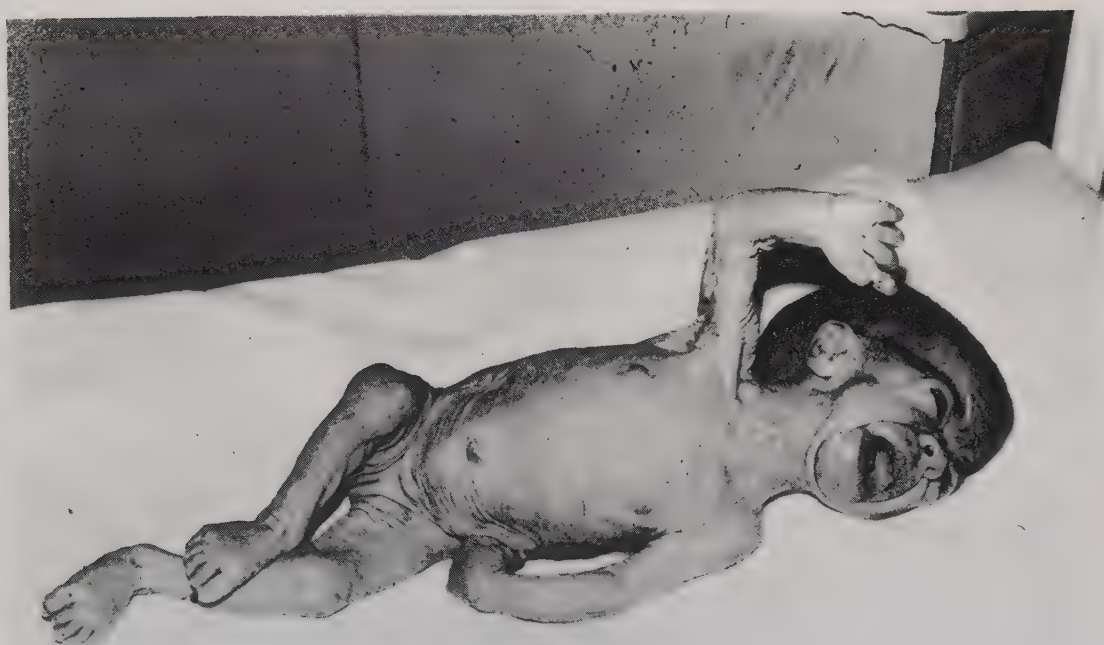


21



22





CHAPITRE II

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

- oOo -

Nous avons retrouvé dans la littérature 18 Observations de léprechaunisme :

- 4 aux Etats-Unis,
- 4 en Grande Bretagne,
- 3 en France,
- 2 au Canada,
- 2 en Hongrie,
- 2 au Liban,
- 1 en Allemagne.

Des tableaux résument la symptomatologie clinique.

OBSERVATIONS n° 1 et n° 2 - DONOHUE et UCHIDA

En 1954, DONOHUE et UCHIDA publient les 2 premières observations de léprechaunisme. Les deux cas (2 filles) surviennent dans la même famille. Les parents anglo-saxons sont en bonne santé et, fait capital, ils sont consanguins. Dans l'arbre généalogique des parents on ne retrouve aucun individu ayant présenté un tel syndrome. Les 2 filles léprechauns s'insèrent dans la séquence suivante : un léprechaun Charlotte S..., 2 fausses couches, 2 enfants normaux, 1 fausse couche, 1 léprechaun Irène S...

Observation n° 1

Charlotte S.... est née après 40 semaines de gestation, elle pèse 1 760 g (- 3 DS). Un arrêt du développement intra-utérin a été noté au septième mois. A la naissance de l'enfant, la mère a 28 ans.

L'enfant se caractérise par son aspect particulier. C'est cet aspect qui permettra de rattacher les observations ultérieures au leprechaunisme : _il existe un retard statural, un état de dénutrition sévère, la peau ridée est trop lâche, il n'y a pratiquement plus de graisse sous-cutanée, le faciès associe une chevelure abondante, une saillie des globes oculaires avec hypertélorisme, de grandes oreilles d'implantation basse et une macroglossie. Il existe une hypertrophie modérée des mamelons et du clitoris, un souffle systolique situé au bord gauche du sternum apparaît vers la huitième semaine de vie.

Les examens biologiques standards (les seuls pratiqués) sont normaux. On suspecte un retard de maturation osseuse sur les radios du crâne. Sur les radios pulmonaires il existe des lésions d'emphysème et de pneumonie interticielle.

A l'âge de 7 semaines, l'enfant se met à tousser puis 2 épisodes de cyanose apparaissent, l'état de l'enfant s'aggrave rapidement sans raison évidente et il meurt à l'âge de 46 jours, son poids est alors de 1 760 g (- 4 DS) et sa taille de 45 cm (- 4 DS).

L'autopsie révèle les faits suivants :

- les ovaires sont augmentés de volume et on y trouve une maturation folliculaire,
- il existe une hyperplasie des îlots de Langerhans,
- les reins présentent des dilatations tubulaires avec calcifications (la dilatation des tubules étant causée par des masses de matériel granuleux bouchant les tubes collecteurs),
- dans le foie on trouve des zones d'altération des cellules

hépatiques (zones pâles à limites floues). Des colorations permettent de mettre en évidence du glycogène dans les zones d'altération cellulaire et du fer dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer, situés en dehors de ces zones,
- cerveau et hypophyse sont normaux.

Observation n° 2

Pendant la grossesse, on note un arrêt du développement intra-utérin à partir du septième mois. Ce fait, ajouté à l'existence d'un état pré-éclamptique de la mère, conduit à la césarienne à sept mois et demi. L'enfant pèse 1 490 g, elle est maintenue en incubateur. Les difficultés d'alimentation obligent à de nombreux gavages. Le développement d'abcès sous-cutanés résistants à l'antibiothérapie conduisent à un transfert en milieu hospitalier. L'enfant y meurt 3 jours plus tard à l'âge de 69 jours, elle pèse alors 1 590 g (- 4 DS) et sa taille est de 47 cm (- 4 DS).

La symptomatologie clinique et paraclinique ainsi que l'anatomie pathologique sont tout à fait identiques à ce qui a été trouvé dans le cas n° 1.

Résumé des Observations 1 et 2

Publication des 2 premiers cas de leprechanunisme :
il s'agit de 2 soeurs nées de parents consanguins.

Observation n°1 : Fille née à 40 semaines pesant 1 760 kg
(- 4 DS) taille non précisée.

A la naissance : on note un état de dénutrition sévère, un faciès particulier associant une chevelure abondante, une saillie des globes oculaires avec hypertélorisme, de grandes oreilles d'implantation basse et une macroglossie. Il existe de plus une hypertrophie du clitoris et des mamelons.

L'enfant meurt à 46 jours, elle pèse alors 1 760 g (- 4 DS) et sa taille est de 45 cm (- 4 DS).

A l'autopsie, on note :

- des ovaires augmentés de volume avec maturation folliculaire,

- une hyperplasie des îlots de Langerhans,
- les reins présentent des dilatations tubulaires avec calcifications.

Observation n° 2 : Fille née par césarienne à sept mois et demi pour état pré-éclamptique de la mère et arrêt du développement intra-utérin. A la naissance, l'enfant pèse 1 590 g, la taille n'est pas précisée.

La symptomatologie clinique et l'anatomie pathologique sont identiques au cas précédent.

L'enfant meurt à 69 jours, elle pèse alors 1 590 g (- 4 DS) et sa taille est de 47 cm (-4 DS).

OBSERVATION n° 3 - EVANS

Il s'agit d'une fille dont le terme n'est pas connu, qui pèse 3 050 g à la naissance. Les parents sont en bonne santé, non consanguins. Un frère et une soeur sont en bonne santé.

L'aspect du faciès associé au nanisme et à la dénutrition en font un cas typique de leprechaunisme. On trouve, de plus, une hypertrophie des extrémités et un souffle systolique rude de l'aïre précordiale qui disparaît entre 4 et 9 mois.

La glycémie à jeun est normale ou modérément abaissée (110, 70, 72, 55, 62, 56 mg/l, technique non précisée). L'hyperglycémie provoquée par voie orale est dans les limites de la normale. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. Les acides aminés sanguins sont normaux de même qu'une chromatographie des acides aminés urinaires. Le taux de F.S.H. est inférieur à 5 unités souris. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est trouvée à 0,6 mg/24 H, puis à 0,43 mg/24 H. Une encéphalographie gazeuse montre une dilatation du ventricule latéral droit. Une laparotomie révèle une légère augmentation de volume du foie, du pancréas et des ovaires kystiques. Les biopsies de foie, de pancréas et des ovaires ne montrent pas d'anomalies histologiques.

Durant toute l'évolution les gavages seront nécessaires, le retard osseux va s'accentuer (le retard osseux qui est de 1 mois et demi pour un âge réel de 4 mois, va passer à 3 mois pour un âge réel de 8 mois).

L'enfant décède à l'âge de 1 an.

Résumé

- Filles née de parents non consanguins, de terme non précisé pesant 3 050 g à la naissance.
- le faciès est typique, on y note un hypertélorisme, une implantation basse des oreilles, une macroglossie. A 9 mois, l'enfant pèse 4 510 g (- DS) et sa taille est de 58 cm (-4 DS). On trouve, de plus, une hypertrophie du clitoris, des mamelons et des extrémités.
- la glycémie à jeun est normale ou modérément abaissée. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est trouvée légèrement augmentée (0,6 mg/24H) La chromatographie des acides aminés urinaires est normale.
- l'enfant meurt à 1 an.

OBSERVATION n° 4 - EVANS

L'observation n° 4, rapportée par EVANS comme cas de leprechaunisme est discutable, nous l'étudierons dans le chapitre 5.

OBSERVATION n° 5 - PATERSON

En 1962, PATERSON rapporte le cas d'un leprechaun masculin né au terme de 40 semaines pesant 4 260 g (+ 1 DS). Les parents sont en bonne santé, la consanguinité n'est pas connue mais est possible : les familles des deux parents ayant

résidé longtemps dans la même région de Georgie. A la naissance de l'enfant, le père a 24 ans et la mère 25 ans. Deux autres enfants de la fratrie sont normaux.

A l'aspect typique du leprechaunisme s'ajoute une hypertrophie des extrémités et de la verge, une pigmentation diffuse mais plus importante sur les organes génitaux et une hernie inguinale gauche.

La glycémie à jeun et l'hyperglycémie provoquée par voie orale sont dans les limites de la normale. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. Les acides aminés sanguins sont trouvés légèrement augmentés. Il existe une hyperaminoacidurie diffuse. L'absorption intestinale des graisses et xylose est légèrement diminuée. Le calcium et le phosphore sanguin sont à un taux normal. Les phosphatases alcalines dosées au cours de la première année sont basses (2,6 - 3 - 10 - 2,5 - 2,3 - 3,25 unités Bodansky). Il existe un retard osseux et un défaut de calcification diffus du squelette. Les 17 cétostéroïdes urinaires sont à 0,4 mg/24 H. Le dosage de l'iode protidique est normal ainsi que le taux de F.S.H. et que l'étude chromosomique. Différentes biopsies furent pratiquées sur le sujet vivant. Le foie, les testicules et le rectum sont normaux, par contre il existe des anomalies du tissu sous-cutané et du muscle : au niveau de la peau on note une diminution des fibres élastiques et collagènes ces dernières présentant de nombreuses cassures, de plus il existe une diminution du nombre des vaisseaux sanguins dans le chorio et la couche de kératine est plus épaisse que normalement. Dans le muscle, il y a prolifération des éléments cellulaires et non cellulaires du tissu conjonctif, les fibres du tissu conjonctif sont anormalement hyalines.

Le malade de PATERSON était encore en vie à l'âge de 7 ans avec un retard mental et statural important (84 cm, - 4 DS). On notait de plus chez lui la présence de diverticules vésicaux et la présence d'un diabète avec poussées hypertensives.

Résumé

- garçon né de parents dont la consanguinité n'est pas connue, mais possible. L'enfant est né après 40 semaines de gestation il pèse 4 260 g (+ 1 DS).
- Le faciès est évocateur avec sa laideur à traits fins.
On note une implantation basse des oreilles et une chevelure abondante. Le retard pondéral atteint - 2 DS à 2 mois (3 600 g). A 7 ans, la taille est de 84 cm (- 4 DS). Il existe une hypertrophie de la verge, des mamelons et des extrémités, ainsi qu'une pigmentation diffuse.
- On note une hypersensibilité à l'insuline, une hyperaminoacidurie diffuse. L'absorption intestinale des graisses et du xylose est légèrement diminuée. Les phosphatases alcalines sont basses. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est légèrement augmentée (0,4 mg/24 H). Il y a diminution et cassures des fibres collagènes du tissu sous-cutané.
- Le malade était toujours en vie à l'âge de 7 ans avec un retard mental important.

OBSERVATION n° 6 - SALMON

La sixième observation faite par SALMON en 1963, concerne un leprechaun masculin né après 34 semaines de gestation pesant 1 780 g. Les parents sont consanguins, ils sont en bonne santé. Dans la fratrie deux enfants sont normaux. On note un antécédent de fausse couche.

L'ensemble clinique est évocateur du leprechaunisme. Cependant, il n'y a pas d'augmentation de volume de la verge ni des mamelons, par contre une hypertrophie des extrémités est notée. Les difficultés alimentaires imposent le recours aux gavages.

La glycémie à jeun est modérément abaissée. La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale est plate. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. Les protéines plasmatiques sont

normales à l'exception d'une augmentation des alpha-2-globulines. Une chromatographie des acides aminés urinaires est normale à 3 mois, mais révèle une élimination exagérée de cystine, isoleucine, acide aspartique, thréonine, acide aminoisobutyrique ; phényl-alanine, éthanolamine. Le cholestérol est bas et diminue avec l'âge (135 g/100 ml) à 3 mois et seulement 53 mg/100 ml à 7 mois. Les éliminations urinaires des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes sont normales. L'âge osseux est de 3 mois à 7 mois d'âge réel.

L'enfant meurt brutalement à 7 mois, il pèse alors 3 350 g (-4 DS) et mesure 57 cm (- 4 DS). L'autopsie permet de faire les constatations suivantes : le foie est normal, dans le pancréas il existe une hyperplasie des îlots de Langerhans, au niveau des reins on trouve des dilatations tubulaires avec dépôt dans certains tubules de matériel amorphe éosinophile. Le cerveau pèse 180 g (la normale pour l'âge est de 430 g), il présente une agyrie complète. Une diminution des cellules basophiles est notée dans l'hypophyse, enfin le système lymphoïde et le thymus sont atrophiques.

Résumé

- Garçon né de parents consanguins au terme de 34 semaines pesant 1 780 g (normal pour le terme). La taille à la naissance n'est pas connue.
- Le faciès est évocateur par son aspect de laideur particulière. On note une implantation basse des oreilles et une chevelure abondante. Il existe de plus une hypertrophie des extrémités et un hirsutisme.
- La glycémie à jeun est modérément abaissée. La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale est plate; Il existe une hypersensibilité à l'insuline, une hyperaminoacidurie diffuse et un cholestérol bas. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est normale.
- L'enfant meurt à 7 mois, il pèse alors 3 350 g (- 4 DS) et sa taille est de 57 cm (- 4 DS).

- A l'autopsie on note :

- . une hyperplasie des îlots de Langerhans,
- . des dilatations des tubules au niveau des reins,
- . une microcéphalie et une agyrie complète au niveau du cerveau.

OBSERVATIONS n° 7 et n° 8 - KALLO

KALLO publie, en 1965, deux nouvelles observations de leprechaunisme : deux soeurs sont atteintes de cette maladie. Les parents sont en bonne santé, ils ne semblent pas consanguins, il faut noter cependant qu'ils proviennent du même village.

Observation n° 7

Fille née à terme, pesant 1 650 g - 3 DS) et mesurant 46 cm.

Le faciès, le retard statural et la dénutrition extrême sont typiques du leprechaunisme. Il existe de plus une hypertrophie du clitoris, des mamelons et des extrémités. Un souffle systolique discret est noté.

Les radios pulmonaires et de selle turcique sont normales. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est élevée (1,9 mg/ 24 H à 3 semaines).

L'enfant meurt à 21 jours, sa taille est alors de 46 cm (- 3 DS) et son poids de 1 330 g (- 4 DS). A l'autopsie on trouve :

- une augmentation de volume des ovaires qui contiennent de nombreux follicules kystiques,
- une hypertrophie des îlots de Langerhans,
- des dilatations tubulaires des reins,
- une augmentation des cellules chromophobes de l'hypophyse,
- le foie et le cerveau sont normaux.

Observation n° 8

Fille née après 37 semaines de gestation pesant 1 800 g, mesurant 47 cm.

Erika présente les mêmes anomalies cliniques que sa soeur Edith.

La glycémie à jeun oscille entre 75 mg/l et 161 mg/l. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est dans les limites de la normale. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est augmentée (3,7 mg/24 H à 6 semaines). Une radio de selle turcique est normale.

Erika meurt à 40 jours. L'autopsie révèle les mêmes anomalies que celles trouvées chez sa soeur Edith.

Résumé

- Les observations 7 et 8 concernent deux soeurs nées de parents qui ne semblent pas consanguins bien qu'ils soient originaires du même village.

Observation n° 7

- Fille née à terme. A la naissance le poids est de 1 650 g (- 3 DS) et la taille de 46 cm.
- Le faciès est typique avec un hypertélorisme, une saillie des globes oculaires, une implantation basse des oreilles et une chevelure abondante. Il y a une hypertrophie du clitoris, des mamelons et des extrémités.
- Il existe une augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires (1,9 mg/24 H à 3 semaines).
- L'enfant meurt à 21 jours, son poids est alors de 1 330 g (- 4 DS) et sa taille de 46 cm (- 3 DS).
- L'autopsie révèle : une hyperplasie des îlots de Langerhans, et des dilatations tubulaires des reins.

Observation n° 8

- Fille née après 37 semaines de gestation pesant 1 800 g et mesurant 47 cm (normal pour le terme).

- On retrouve les mêmes caractéristiques cliniques biologiques (augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires : 3,7 mg/ 24 H à 6 semaines) et anatomo-pathologiques que dans le cas précédent.
- L'enfant meurt à 40 jours, son poids est alors de 1 300 g (- 4 DS).

OBSERVATION n° 9 - DEBAKAN

La neuvième observation est rapportée par DEBAKAN en 1965. Il s'agit d'un enfant de sexe masculin né au terme de 37 semaines pesant 3 800 g, un hydramnios a été noté pendant la grossesse. Le père a 35 ans, il est en bonne santé. La mère a 32 ans, elle a reçu des doses répétées de radiothérapie (1 550 rads au total) sur les différentes parties du corps pour eczéma. Il y a trois autres enfants normaux dans la famille. On retrouve un antécédent de fausse couche.

A la symptomatologie habituelle du leprechaunisme s'ajoute l'existence de hernies inguinales bilatérales, de pieds et de mains bords et d'un souffle systolique modéré considéré comme fonctionnel.

La glycémie à jeun est modérément abaissée. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est dans les limites de la normale. Il y a une hypersensibilité à l'insuline. Les protides sanguins et l'immunoélectrophorèse sont normaux. La recherche d'une hyperaminoacidurie est négative. Les lipides après 11 heures de jeûne sont à un taux bas spécialement le cholestérol mais les valeurs sont normales après 7 heures de jeûne. Les phosphatases alcalines sont à 12 et 14 unités King Armstrong. Toutes les explorations endocriniennes sont normales (F.S.H. : 3 U.S., P.B.I. : 8,5 microg/100 ml; 17 cétostéroïdes : 0,5 mg/24H, oestrogènes : 8 microg/ 24 H ; S.T.H. : 7 myg/ml). Le caryotype de l'enfant est normal. Par contre, la découverte

chez la mère d'un caryotype présentant de nombreuses cassures chromosomiques pose le problème d'un rapport éventuel entre la radiothérapie reçue d'une part, les anomalies chromosomiques de la mère et la conception d'un leprechaun d'autre part.

Le malade de DEBAKAN a été suivi jusqu'à l'âge de 2 ans et n'a pas été revu depuis. Il a été traité par des anabolisants avec un effet relativement satisfaisant sur l'appétit. L'enfant pesait 8,5 kg à 2 ans (- 3 DS), son développement psycho-moteur et osseux restait très en retard.

Résumé

- Garçon né de parents non consanguins au terme de 37 semaines pesant 3 800 g. La taille à la naissance n'est pas précisée.
- Le faciès laid est évocateur du leprechaunisme. On y trouve une implantation basse des oreilles et une macroglossie. Il existe une hypertrophie de la verge et des mamelons, des hernies inguinales bilatérales, des pieds et des mains bots. La taille de l'enfant était de 64 cm à 14 mois (- 4 DS) et son poids de 8,9 kg à 2 ans (- 3 DS).
- La glycémie à jeun est basse. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. L'élimination des 17 cétostéroïdes est normale, de même que les chromatographies des acides aminés urinaires. Le caryotype de l'enfant est normal par contre celui de la mère présente de nombreuses cassures chromosomiques, mais elle a reçu des doses répétées de radiothérapie.

OBSERVATION n° 10 - ROGERS et DONALD

ROGERS et DONALD en 1966 observent le cas d'un enfant de sexe masculin né après 38 semaines de gestation pesant 2 300 g (normal pour le terme). Les parents sont en bonne santé, ne sont pas consanguins. Trois membres de la fratrie sont en bonne santé. Un frère est atteint d'une maladie de HODGKIN.

Si cet enfant présente bien une dénutrition et un retard statural, la description fragmentaire du faciès n'autorise pas à dire que ce dernier est typique du leprechaunisme. Il existe une hypertrophie du pénis et des mamelons.

Peu d'explorations furent faites, l'enfant ayant été hospitalisé moribond, une glycémie est trouvée à 0,14 g/l (technique non précisée). L'enfant meurt 5 heures après son admission à l'hôpital. Il a alors 12 mois, pèse 3 500 g (- 4 DS) et sa taille est de 62 cm (- 4 DS).

L'autopsie permet de découvrir :

- une hyperplasie des îlots de Langerhans,
- une surcharge en fer de l'espace périportal hépatique,
- au niveau des testicules de ce nourrisson, il existe un développement prépubertaire de fibres élastiques autour des tubes séminifères. De plus, les glandes prostatiques sont inhabituellement complexes avec des cellules sécrétoires ressemblant à celles d'un adulte.
- dans l'hypophyse, on note une augmentation des cellules basophiles. Un comptage différentiel sur 3 000 cellules révèle 35 % de P.A.S. positives. La coloration à la fuschine aldéhyde montre que les cellules thyrotropes sont rares ce qui indique que la majorité des cellules mucoïdes sont gonadotropes, la technique de EZRIN et MURRAY montre que certaines de ces cellules sont productrices d'I.C.S.H..
- il existe une atrophie du système lymphoïde et du thymus.

Résumé

- garçon né de parents non consanguins après 38 semaines de gestation pesant 2 300 g (normal pour le terme).
- absence de renseignements cliniques sur l'aspect du faciès. Par contre il existe bien une cachéxie, un nanisme, une hypertrophie du pénis et des mamelons.
- l'enfant meurt à 12 mois, il pèse alors 3 500 g (- 4 DS) et sa taille est de 62 cm (- 4 DS).

- l'autopsie permet de découvrir :
 - . une hyperplasie des îlots de Langerhans,
 - . un développement prépubertaire de fibres élastiques autour des tubes séminifères des testicules,
 - . une augmentation des cellules productrices d'I.C.S.H. dans l'hypophyse.

OBSERVATION n° 11 - CANLORBE et Coll.

CANLORBE, ALLAIRE et LELONG rapportent le 1er cas français de leprechaunisme en 1968. Il s'agit d'un leprechaun mâle né après 37 semaines de gestation, pesant 4 kg. Pendant la grossesse un hydramnios modéré a été noté. Les parents sont en bonne santé, ils ne sont pas consanguins. Le père a 32 ans, la mère a 33 ans. Les 6 grossesses de la mère se répartissent comme suit : 1 mort-né, 2 enfants normaux, 1 leprechaun, 2 enfants normaux).

Le syndrome clinique est tout à fait typique du leprechaunisme : le faciès a un aspect vieillot, la dénutrition est extrême, il existe un retard statural. On note, de plus, une hypertrophie des organes génitaux externes et des extrémités, des hernies inguinales bilatérales. L'examen cardiaque et l'électrocardiogramme font évoquer la possibilité d'un canal atrio-ventriculaire.

La glycémie à jeun et l'hyperglycémie provoquée par voie orale sont dans les limites de la normale. Il n'y a pas d'hypersensibilité à l'insuline. Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, protides, lipides sanguins et NEFA sont normaux. La chromatographie des acides aminés urinaires a été faite à 14 reprises entre l'âge de 5 et 15 mois, dans les conditions basales il y a 3 fois une hyperaminoacidurie marquée, 3 fois modérée, 8 fois normale. Cette hyperaminoacidurie porte, le plus souvent, sur le glycolle, la sérine, l'alanine, la glutamine, plus rare-

ment sur le tryptophane et l'acide cystéïque. Des épreuves d'absorption portant sur les glucides, lipides, protides faites à l'âge de 9-10 mois sont normales. Tous les examens suivants sont normaux : (F.S.H., iode protidique, fixation thyroïdienne de l'iode 132, taux des oestrogènes, 17 cétostéroïdes, 17 hydroxystéroïdes, test à l'A.C.T.H. et à la métopyrone). La S.T.H. dosée à 4 ans 5 mois est trouvée à un taux élevé : 50 myg/ml à jeun. Une radio de selle turcique est normale. L'âge osseux est de 16-18 mois à 4 ans 2 mois. Les dermatoglyphes sont normaux de même que le caryotype. Des biopsies de testicule, de peau et de muscle, ne montrent pas d'anomalies.

Tout au long de l'évolution, les gavages sont nécessaires pour lutter contre la dénutrition. Le malade était en vie à 4 ans 8 mois, dans un état cachectique (6,8 kg ; - 4 DS) et avec retard mental extrême.

Résumé

- garçon né de parents non consanguins, après 37 semaines de gestation, pesant 4 000 g à la naissance.
- le faciès est typique avec l'aspect triangulaire du visage lié à l'hypoplasie du maxillaire inférieur, l'hypertélorisme, la saillie des globes oculaires, l'implantation basse des oreilles. On note une hypertrophie du pénis et des mamelons. A 5 mois, l'enfant pèse toujours 4 000 g (- 4 DS) et mesure 57,5 cm (- 3 DS).
- il existe une hyperaminoacidurie diffuse inconstante. La S.T.H. est élevée : 50 myg/l à jeun à 4 ans. Les 17 cétostéroïdes urinaires sont normaux. Une biopsie de peau ne montre pas d'anomalies.
- le malade était toujours en vie à 4 ans 8 mois, il pesait alors 6 850 g (- 4 DS), sa taille était de 82 cm (- 4 DS), et il présentait un retard mental important.

FERGUSON SMITH en 1968 publie l'observation d'un leprechaun masculin né à terme pesant 2 590 g (- 2 DS). Les parents ne sont pas consanguins, ils sont en bonne santé. La mère est âgée de 24 ans et le père de 29 ans au moment de la naissance de l'enfant. Dans la fratrie un enfant est normal.

Le faciès est évocateur avec hypertélorisme, saillie des globes oculaires et implantation basse des oreilles. La dénutrition est marquée. Il y a une hypertrophie des organes génitaux externes, des mains et des pieds bots. Une palme bilatérale est notée entre le 3ème et le 4ème doigt. Il existe un discret souffle systolique de l'aire précordiale.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale donne une courbe plate alors que l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse est normale. Ce qui fait évoquer la possibilité d'un trouble d'absorption des glucides. Il n'existe pas d'hyperaminoacidurie. La calcémie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines, les éliminations urinaires des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes sont dans les limites de la normale. Chez ce garçon leprechaun le caryotype est interprété comme étant 46 XYCp +. Il existe un grand chromosome anormal non distinguable sur le plan morphologique du chromosome 3. Tout se passe comme si un fragment d'origine inconnue était venu se fixer sur les bras courts du chromosome 7 pour donner le grand chromosome anormal ayant un aspect de chromosome 3.

L'enfant meurt à 140 jours, il pèse alors 2 540 g (- 4 DS). L'autopsie montre un pancréas normal, des calcifications de la médullaire des reins, une atrophie du thymus et du système lymphoïde. Le cerveau est d'environ les deux tiers de la normale avec des ventricules légèrement dilatés.

Résumé

- garçon né à terme, de parents non consanguins pesant 2 590 g

(- 2 DS),

- le faciès est typique avec hypertélorisme, saillie des globes oculaires, implantation basse des oreilles. On trouve une hypertrophie de la verge et des extrémités. Une palme bilatérale est notée entre les 3ème et 4ème doigts.
- l'hyperglycémie provoquée donne une courbe plate par voie orale, mais normale par voie intraveineuse.
- le caryotype de l'enfant est interprété comme étant 46 XYCP +. La chromatographie des acides aminés urinaires est normale, ainsi que le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires.
- l'enfant meurt à 140 jours, son poids est de 2 550 g (- 4 DS), L'autopsie révèle des calcifications au niveau des reins, le cerveau est d'environ les 2/3 de la normale.

OBSERVATION n° 13 - SUMMITH et FAVARA

SUMMITH et FAVARA, en 1969, rapportent le cas d'un enfant leprechaun. Il s'agit d'une fille née après 38 semaines de gestation pesant 2 050 g, mesurant 46 cm (normal pour le terme). Le père qui a 23 ans et la mère 18 ans ne sont pas consanguins. Ils sont en bonne santé. A noter cependant que le père accidenté a subi des examens radiographiques du rachis lombosacré.

Au syndrome morphologique habituel du leprechaunisme s'associent une hypertrophie des mamelons et du clitoris, des hernies inguinales bilatérales, un souffle systolique du deuxième espace intercostal gauche et des anomalies des pieds et des mains : doigts et orteils sont hypoplasiques, on note une absence d'ongles au niveau des cinquièmes doigts et orteils et une camptodactylie des articulations interphalangiennes proximales des 3 - 4 - 5 doigts des 2 mains. Il existe une fusion des petites lèvres.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une hyperglycémie anormalement élevée et prolongée. Le cholestérol

est bas (110 mg % et 98 mg % à 5 mois). Les phosphatases alcalines sont basses (3,6 et 2,9 U.B. à 5 mois). Il existe une hyperaminoacidurie diffuse avec élimination diffuse de cystine, lysine, ornithine. L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est normale de même que le caryotype.

Les difficultés alimentaires imposent les gavages. Le malade admis à l'hôpital à l'âge de 4 mois pour épisodes de pâleur et troubles respiratoires meurt 1 mois plus tard dans une apnée brutale. Il pèse alors 2 430 g (- 4 DS) et mesure 49,5 cm (- 4 DS).

A l'autopsie, pancréas, foie, reins, hypophyse sont normaux. Les dosages de glycogène, de phosphorylase et de lactate déshydrogénase dans le foie et le muscle sont normaux.

Résumé

- fille née de parents non consanguins, au terme de 38 semaines, pesant 2 050 g et mesurant 46 cm (normal pour le terme).
- le faciès est évocateur du leprechaunisme par sa laideur particulière. On note une implantation basse des oreilles et une chevelure abondante. Il existe une hypertrophie du clitoris et des mamelons, et des anomalies multiples des pieds et des mains.
- On trouve un cholestérol et des phosphatase alcalines basses. Il existe une hyperaminoacidurie diffuse, l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est normale de même que le caryotype.
- L'enfant meurt à 5 mois, elle pèse alors 2 430 g (- 4 DS) et mesure 49,5 cm (- 4 DS). A l'autopsie : pancréas, foie, reins, hypophyse sont normaux.

OBSERVATION n° 14 - JEAN et Coll.

La seconde observation française est publiée en 1969

par JEAN R. et Coll.. L'enfant de sexe masculin est né à terme, il pèse 1 800 g (- 3 DS). Il est né de parents algériens en bonne santé. Dans la fratrie, 3 enfants plus âgés sont normaux, un quatrième serait décédé à 40 jours de cause non précisée.

L'aspect de petit vieillard velu et dénutri est typique. On note également une hypertrophie des extrémités de la verge et des mamelons ainsi qu'un souffle systolique mésocardiaque peu intense.

Il existe des épisodes d'hypoglycémie. L'hyperinsulinisme à jeun est à 250 micro-unités/ml. Tous les résultats suivants sont normaux (protides sanguins : 51 g/l, lipides totaux : 6 g/l, cholestérol : 1 g/l, calcémie : 90 mg/l, phosphorémie : 39 mg/l, calciurie : 1,8 mg/kg/jour, pourcentage de résorption tubulaire du calcium de 87 %, 17 O.H. urinaires 0,83 mg/24 H et 2,04 mg/24 H après A.C.T.H., 17 cétostéroïdes urinaires indosables et à 2 mg/24 H après A.C.T.H.). Le squelette est bien ossifié. Le caryotype de l'enfant est normal.

L'enfant décède à l'âge de 7 mois d'un état infectieux brutal, il pèse alors 3 100 g (- 4 DS) et mesure 53 cm (- 4 DS). L'examen anatomopathologique complet permet de retrouver les faits suivants :

- dans le pancréas il existe une polynésie avec macronésie des îlots de Langerhans,
- dans l'hypophyse on note une augmentation du nombre des cellules chromophobes,
- des calcifications sont trouvées dans les tubes sécréteurs du rein et dans la paroi des carotides,
- le thymus est fortement involué.

Résumé

- garçon né à terme de parents non consanguins pesant 1 800 g (- 3 DS) à la naissance,

- l'aspect de petit vieillard velu et dénutri est typique du leprechaunisme. On trouve une hypertrophie de la verge et des mamelons,
- il existe des épisodes d'hypoglycémie avec un hyperinsulinisme à jeun à 250 micro-unités/ml. Les 17 cétostéroïdes urinaires et le caryotype sont normaux.
- L'enfant décède à 7 mois d'un état infectieux brutal, il pèse alors 3 100 g (- 4 DS) et mesure 53 cm (- 4 DS). L'autopsie met en évidence une hyperplasie des îlots de Langerhans, une augmentation des cellules chromophobes de l'hypophyse et des calcifications des tubes sécréteurs du rein et des parois des carotides.

OBSERVATION n° 15 - LAFFAY

L'observation n° 15 est la troisième observation française, elle est parue en 1970. L'enfant DJOMANIC S... leprechaun masculin est né au terme de 7 mois et demi d'une grossesse normale. Il pèse 2 400 g et sa taille est de 48 cm à la naissance. Le père a 43 ans et la mère 35 ans, ils sont en bonne santé, non consanguins. Dans la fratrie, on trouve 3 frères et 3 soeurs en bonne santé. La 4ème grossesse a été interrompue par une fausse couche au 3ème mois.

Le faciès réunit un hypertélorisme avec saillie des globes oculaires, une implantation basse des cheveux et une macroglossie. La dénutrition avec disparition de la graisse sous-cutanée et le retard statural sont caractéristiques. On note, de plus, une hypertrophie de la verge, des mamelons et des extrémités, une pigmentation diffuse, des hernies inguinales bilatérales et un souffle systolique discret et transitoire.

La glycémie à jeun et l'hyperglycémie provoquée par voie orale sont dans les limites de la normale. L'insulinémie est trouvée à un taux faible à jeun (2 micro-unités/ml) et

s'abaisse encore au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (taux nul à partir de la 2ème heure de l'épreuve). Cependant, ces résultats sont douteux car le taux de glycémie et l'absence de cétosémie témoignent d'une activité insulínique efficace. Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, protides et lipides sanguins, N.E.F.A. sont à un taux normal. A 6 mois, on note dans les urines une augmentation de l'histidine, de la glycine et de l'alpha-alanine. Un dosage d'hydroxyproline urinaire a été fait à trois reprises :

- . H.P.T. = hydroxyproline totale,
- . H.P.L. = hydroxyproline libre.

	7 mois 3,4kg, 58cm	8 mois 4kg, 59cm	10 mois 4kg, 61 cm
H.P.T.	6,6mg/24H	5,10mg/24H	1,9mg/24H
H.P.L.	0,33mg/24H	0,54mg/24H	0,40mg/24H
<u>H.P.L.</u> H.P.T.	5 %	10 %	21 %

On note chez cet enfant une diminution de l'élimination urinaire de l'H.P.T. et des rapports H.P.T. / créatinine et H.P.L. / H.P.T..

Tous les résultats suivants sont normaux (F.S.H. < 3 unités souris, 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires, V.M.A. = 0,6 mg/24 H, iode hormonal = 4,4 γ /100 ml)

- le taux de S.T.H. à jeun est trouvé élevé = 28 myg.
- le résultat du caryotype n'est pas connu,
- les radios du crâne et de selle turcique sont normales.

A 10 mois, date de publication de l'observation, l'enfant était toujours en vie. Sa taille était de 60 cm (- 4 DS) et son poids de 4 200 g (- 4 DS). L'alimentation était plus facile, mais le retard osseux et surtout psycho-moteur étaient importants.

Résumé

- garçon né de parents non consanguins au terme de 7 mois et demi, pesant 2 400 g et mesurant 48 cm à la naissance.
- le faciès réunit un hypertélorisme avec saillie des globes oculaires, une implantation basse des cheveux et une macroglossie. A 3 mois, l'enfant pèse 2 750 g (- 4 DS) et sa taille est de 51 cm (- 3 DS).
- l'insulinémie est basse, mais le résultat est douteux. Il existe une hyperaminoacidurie diffuse. On note une diminution de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline totale et des rapports H.P.T./créatinine et H.P.L./H.P.T.. Le résultat du caryotype n'est pas connu. Les 17 cétostéroïdes urinaires sont normaux. Le taux de S.T.H. à jeun est trouvé élevé : 28 myg..
- A 10 mois, l'enfant était toujours en vie avec un retard mental important, une cachexie et un nanisme sévère : sa taille était de 60 cm (- 4 DS) et son poids de 4 200 g (- 4 DS).

OBSERVATION n° 16 - KULKAMP et Coll.

KUHLKAMP et HELWIG publient l'observation d'une fille née au terme incertain de 50 semaines pesant 2 130 g. Les parents ne sont pas consanguins.

Le faciès associe un hypertélorisme avec saillie des globes oculaires, une implantation basse des oreilles et une chevelure abondante. Il existe de plus une hypertrophie des extrémités du clitoris et des mamelons, ainsi qu'un acanthosis nigricans du cou de la poitrine et des régions génitales.

Le sujet est diabétique. L'insulinémie est élevée (10 à 20 fois la normale). La recherche d'anticorps anti-insuline s'est révélée négative. Les acides aminés sanguins sont normaux, de même que les N.E.F.A.. Une recherche d'hyper-

aminoacidurie est négative. Les 17 céstostéroïdes urinaires légèrement augmentés au début de la vie (0,6 mg/24 H à 1 mois et demi atteignent 4 fois la normale à 20 mois). Le test de freination par la dexaméthasone est négatif. Le taux des oestrogènes, la testostérone, les F.S.H., le caryotype sont normaux. Une laparotomie exploratrice à l'âge de 12 mois montre des ovaires augmentés de volume avec présence de nombreux follicules kystiques à la biopsie.

Entre 2 et 6 mois, un diabète instable nécessite l'insulinothérapie. Au-delà de 6 mois, la glycémie revient à la normale. L'enfant était toujours en vie à 2 ans et demi, avec un très important retard psycho-moteur.

Résumé

- fille née au terme incertain de 50 semaines, pesant 2 130 g. Les parents ne sont pas consanguins.
- le faciès typique associe hypertélorisme, saillie des globes oculaires, implantation basse des oreilles et chevelure abondante. On remarque une hypertrophie du clitoris, des mamelons et des extrémités. Il existe de plus un acanthosis nigricans.
- le sujet est diabétique avec une insulïnémie élevée (10 à 20 fois la normale). La chromatographie des acides aminés urinaires est normale. Les 17 céstostéroïdes urinaires sont élevés. Une laparotomie montre des ovaires augmentés de volume avec présence de nombreux follicules kystiques à la biopsie. A 5 semaines, l'enfant pèse 2 400 g (- 4 DS).
- L'enfant était toujours en vie à 2 ans et demi avec un très important retard psycho-moteur.

OBSERVATIONS n° 17 et n° 18 - KALOUSTIAN et Coll.

KALOUSTIAN V.M. et Coll. rapportent, en 1971, 2 nouveaux cas de leprechaunisme survenant dans deux familles arabes.

Observation n° 17

Le patient, une fille, est née à terme, elle pèse 2 450 g. Les parents, des arabes de Palestine, sont consanguins. Le père a 35 ans et la mère a 36 ans. Dans la fratrie, 2 soeurs prématurées normales sont mortes à 7 mois, 2 enfants avaient une apparence semblable au sujet leprechaun: une frère mort à l'âge de 19 mois et une fille morte à l'âge de 1 an.

L'aspect clinique est typique, l'hirsutisme est particulièrement marqué.

Tous les examens suivants sont normaux : (calcémie, phosphatases alcalines, cholestérol, phospholipides, protides sanguins, gonadotrophines urinaires, 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires, test à la métopyrone, caryotype). L'électroencéphalogramme montre une organisation pauvre pour l'âge. Il existe un retard osseux (6 mois pour un âge chronologique de 15 mois) avec des lésions d'ostéoporose diffuse. Une biopsie du muscle indique une dénervation avec atrophie. Une biopsie de peau est normale.

Le patient était toujours en vie à l'âge de 15 mois.

Observation n° 18

Le second cas de KALOUSTIAN, concerne un nouveau-né masculin né à terme, pesant 2 050 g, mesurant 41 cm (nanisme à début intra-utérin). Les parents sont des arabes de Jordanie, ils sont consanguins. La mère a 35 ans, le père a 36 ans. Dans la fratrie, trois garçons à poids de naissance bas sont morts en période néo-natale, deux filles avaient, selon les parents, un faciès semblable à celui de l'enfant leprechaun. Elles sont mortes respectivement à l'âge de 3 et 12 jours. Deux grossesses se terminèrent par un avortement spontané au second et troisième mois de gestation.

L'aspect clinique et les examens complémentaires sont

identiques à ce qui a été trouvé dans le cas n° 1.

A la naissance à terme, l'âge osseux correspond à 36 semaines de gestation. Aucune anomalie n'est notée sur une biopsie de muscle examinée au microscope électronique.

Résumé des observations 17 et 18

- Observation n° 17

- . fille née à terme de parents consanguins, pesant 2 450 g (- 2 DS). Dans la fratrie, 2 autres enfants décédés avaient, selon les parents, une apparence de leprechaun,
- . l'aspect typique au niveau du faciès associe un hypertélorisme, une implantation basse des oreilles, une chevelure abondante, une macroglossie. L'hirsutisme est particulièrement marqué. Il existe une hypertrophie des mamelons. Tous les examens complémentaires sont normaux en particulier : les 17 cétostéroïdes urinaires, le caryotype, les biopsies de peau,
- . le patient était toujours en vie à l'âge de 15 mois.

- Observation n° 18

- . garçon né à terme de parents consanguins, pesant 2 050 g (- 3 DS) et mesurant 41 cm à la naissance (nanisme à début intra-utérin). Deux filles décédées en période néo-natale avaient, selon les parents, un faciès de leprechaun,
- . l'aspect clinique et les examens paracliniques sont identiques au cas précédent. On note, en plus, dans ce cas une hypertrophie des organes génitaux externes.

- oOo -

SIGNES CLINIQUES DU LEPRECHAUNISME

Rapporteur	DONOHUE et UCHIDA		EVANS		PATERSON	SALMON	KALLO	
N° du Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Année de Publication	1954	1954	1955	1955	1962	1963	1965	1965
Sexe	F	F	F	F	M	M	F	F
<u>NANISME</u>	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>FACIES</u> Hypertélorisme	+	+	+	-	?	?	+	+
Saillie des globes oculaires	?	+	-	-	?	?	+	+
Implantation basse des oreilles	+	+	+	+	+	+	+	+
Chevelure abondante	+	+	-	-	+	+	+	+
Macroglossie	+	+	+	-	-	-	?	?
Faciès typique	+	+	+	-	+	+	+	+
<u>DENUTRITION</u> Absence de graisse sous-cutanée	+	+	+	-	+	+	+	+
Persistance des boules de BICHAT	-	?	+	?	?	?	?	?
Aspect de la peau (lâche, ridée)	+	+	+	-	+	+	+	+
Hirsutisme	+	+	-	-	+	+	+	+
<u>ANOMALIES GENITALES</u> H.O.G. Externes	+	+	+	-	+	-	+	+
Hypertrophie des mamelons	+	+	+	+	+	-	+	+
<u>ANOMALIES ASSOCIEES</u> Souffle systolique	+	+	+	-	-	-	+	+
Hypertrophie des extrémités	-	-	+	-	+	+	+	+
Pigmentation	?	?	?	-	+	?	?	?
Hernies inguinales	?	?	?	?	+	?	?	?
Dilatation des veines	?	?	?	?	?	?	?	?
Divers			dilata. tion ventric.		Micro. cépha. lie	Agyrie micro. céphal.		

DEBA- KAN	ROGERS et DO. NALD	CANLOR. BE et Coll.	FERGU. SON SMITH.	SUM. MITH et FAVAR	JEAN et Coll.	LAFFAY	KUL. KAMP et Coll.	KALOUSTIAN et Coll.		NOTRE CAS
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1965	1966	1968	1968	1969	1969	1970	1970	1971	1971	1973
M	M	M	M	F	M	M	F	F	M	F
+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
?	?	+	+	?	?	+	+	+	+	+
?	?	+	+	?	?	+	+	?	?	+
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	?	-	?	+	?	?	+	+	+	+
+	?	?	?	?	?	+	?	+	+	-
+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	?	?	+	+	?	?	?	+
+	+	+	?	?	+	+	?	+	+	+
-	?	?	+	?	+	+	+	+	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+
-	?	+	+	-	+	+	?	?	?	!
?	?	+	?	-	+	+	+	?	?	-
+	?	+	-	+	?	+	?	-	-	-
+	?	+	-	?	?	+	?	?	?	+
pieds mains bots		canal atrio- ventri.	palme 3-4 doigts	anoma. lie des doigts			acantho. sis ni- gricans			

DEBA- KAN	ROGERS et DO. NALD	CANLOR. BE et Coll.	FERGU. SON SMITH	SUM. MITH et FAVAR	JEAN et Coll.	LAFFAY	KUL. KAMP et Coll.	KALOUSTIAN et Coll.		NOTRE CAS
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1965	1966	1968	1968	1969	1969	1970	1970	1971	1971	1973
M	M	M	M	F	M	M	F	F	M	F
+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+
?	?	+	+	?	?	+	+	+	+	+
?	?	+	+	?	?	+	+	?	?	+
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	?	-	?	+	?	?	+	+	+	+
+	?	?	?	?	?	+	?	+	+	-
+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	?	?	+	+	?	?	?	+
+	+	+	?	?	+	+	?	+	+	+
-	?	?	+	?	+	+	+	+	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
+	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+
-	?	+	+	-	+	+	?	?	?	+
?	?	+	?	-	+	+	+	?	?	-
+	?	+	-	+	?	+	?	-	-	-
+	?	+	-	?	?	+	?	?	?	+
pieds mains bots		canal atrio- ventri.	palme 3-4 doigts	anoma. lie des doigts			acantho. sis ni- griçans			

ANAMNESE - EVOLUTION

N° du Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe	F	F	F	F	M	M	F	F
Consanguinité des parents	+	+	-	-	?	+	?	?
Antécédents obstétricaux	2nx	3Fc	2nx	2nx	2nx	?	?	?
Hydramnios	-	-	-	?	-	?	-	-
Terme	40 s	36 s	?	?	40 s	34 s	42 s	37 s
Poids de naissance	1760 -3 DS	1590	3050 terme?	3180 terme?	4260 +1DS	1780 N	1650 -3 DS	1800
Poids en cours d'évolution (ou à la mort)	46 J (†) 1760 -4 DS	69 J (†) 1590 -4 DS	9 mois 4510 -4 DS	2ans½ 11kg -1 DS	2mois 3kg600 -2 DS	7mois (†) 3kg350 -4 DS	21 jours (†) 1330 -4 DS	40 (†) 1300 -4 DS
Taille à la naissance	?	?	?	?	?	?	46cm	47cm N
Taille en cours d'évolution (ou à la mort)	46 J (†) 45cm -4 DS	69 J (†) 47cm -4 DS	9 mois 59cm -4 DS	2ans¾ 91cm normal	7 ans 84cm -4DS	7mois (†) 57cm -4 DS	21 J (†) 46cm -3 DS	?
Difficultés d'alimentation	-	++	++	-	-	++	-	?
Retard osseux	-	-	+	+	+	+	-	-
Retard mental	Inappréciable		+	+	+	+	inappréciable	
Age du décès	46 J	69 J	1 an	-	-	7mois	21 J	40 J

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
M	M	M	M	F	M	M	F	F	M	F
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
3 Fc 3nx	4nx	4nx 1Fc	3nx 1Fc	0	3nx	6nx 1Fc	?	2nx 2lepre chaun?	3nx 2Fc 2lepre?	4nx
++	?	+	?	?	-	+	?	?	?	+
37 s	38 s	37 s	42 s	38 s	42 s	32 s	50 s?	42 s	42 s	42 s
3800	2300 N	4000	2590 -2DS	2050	1800 -3DS	2400	2130 terme?	2450 -2DS	2050	3560 N
2ans	12 mois (+)	4ans	140 J (+)	4 mois	7mois (+)	3mois	1mois	?	?	5mois (+)
3kg9	3kg5	6kg85	2550	2430	3100	2750	2400			2900
-3DS	-4DS	-4DS	-4DS	-4DS	-4DS	-4DS	-4DS			-4DS
?	?	?	?	46cm N	?	48cm	?	?	41cm	49cm N
14mois	12mois (+)	5mois	21 J	5mois (+)	7mois (+)	3mois	?	?	?	5mois (+)
54cm	62cm	57,5	46cm	49,5	53cm	51cm				51cm
-4DS	-4DS	-3DS	-3DS	-4DS	-4DS	-3DS				-4DS
++	?	++	?	+	+	+	?	?	?	+
+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+
+	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+
-	12mois 1/2	-	140 J	5mois	7mois	-	-	-	-	5mois



CHAPITRE III

ETUDE DE LA MALADIE

- oOo -

I - GROSSESSE et ANTECEDENTS FAMILIAUX et OBSTETRICAUX

Le déroulement de la grossesse est normal dans l'ensemble, cependant il y a arrêt du développement intra-utérin (1, 2) vers le septième mois. Dans le cas 2 un état prééclamp-
tique de la mère, avec possibilité de placenta praevia, im-
pose la césarienne à sept mois et demi. Un hydramnios est
noté dans quatre cas (9, 11, 15, 19).

Si l'on considère statistiquement le terme de la gros-
sesse, on trouve dans les 19 cas de leprechaunisme :

- 8 gestations de 40 à 42 semaines (1, 5, 7, 12, 14, 17, 18, 19), avec des poids de naissance respectifs de (1760 g, 4260 g, 1650 g, 2590 g, 1800 g, 2450 g, 2050 g, 3560 g).
- 5 cas (1, 7, 14, 17, 18), d'enfants nés à terme, mais de poids de naissance très faible, témoignent d'un retard de croissance intra-utérin.
- 6 termes de 36 à 38 semaines (2, 8, 9, 10, 11, 13), avec des poids de naissance respectifs de (1590 g, 1800 g, 3600 g, 2300 g, 4000 g, 2050 g).
- 2 gestations de 32 à 34 semaines (6, 15), où les poids de naissance sont de (1780 g, 2400 g).
- Enfin deux termes inconnus (3 et 16).

Dans l'ensemble, les parents des enfants leprechauns

THEORY

1. Introduction

The first part of the theory is the definition of the system.

The second part of the theory is the definition of the system.

The third part of the theory is the definition of the system.

The fourth part of the theory is the definition of the system.

The fifth part of the theory is the definition of the system.

The sixth part of the theory is the definition of the system.

The seventh part of the theory is the definition of the system.

The eighth part of the theory is the definition of the system.

The ninth part of the theory is the definition of the system.

The tenth part of the theory is the definition of the system.

The eleventh part of the theory is the definition of the system.

The twelfth part of the theory is the definition of the system.

The thirteenth part of the theory is the definition of the system.

The fourteenth part of the theory is the definition of the system.

The fifteenth part of the theory is the definition of the system.

The sixteenth part of the theory is the definition of the system.

The seventeenth part of the theory is the definition of the system.

The eighteenth part of the theory is the definition of the system.

sont en bonne santé. Notons, cependant, deux faits :

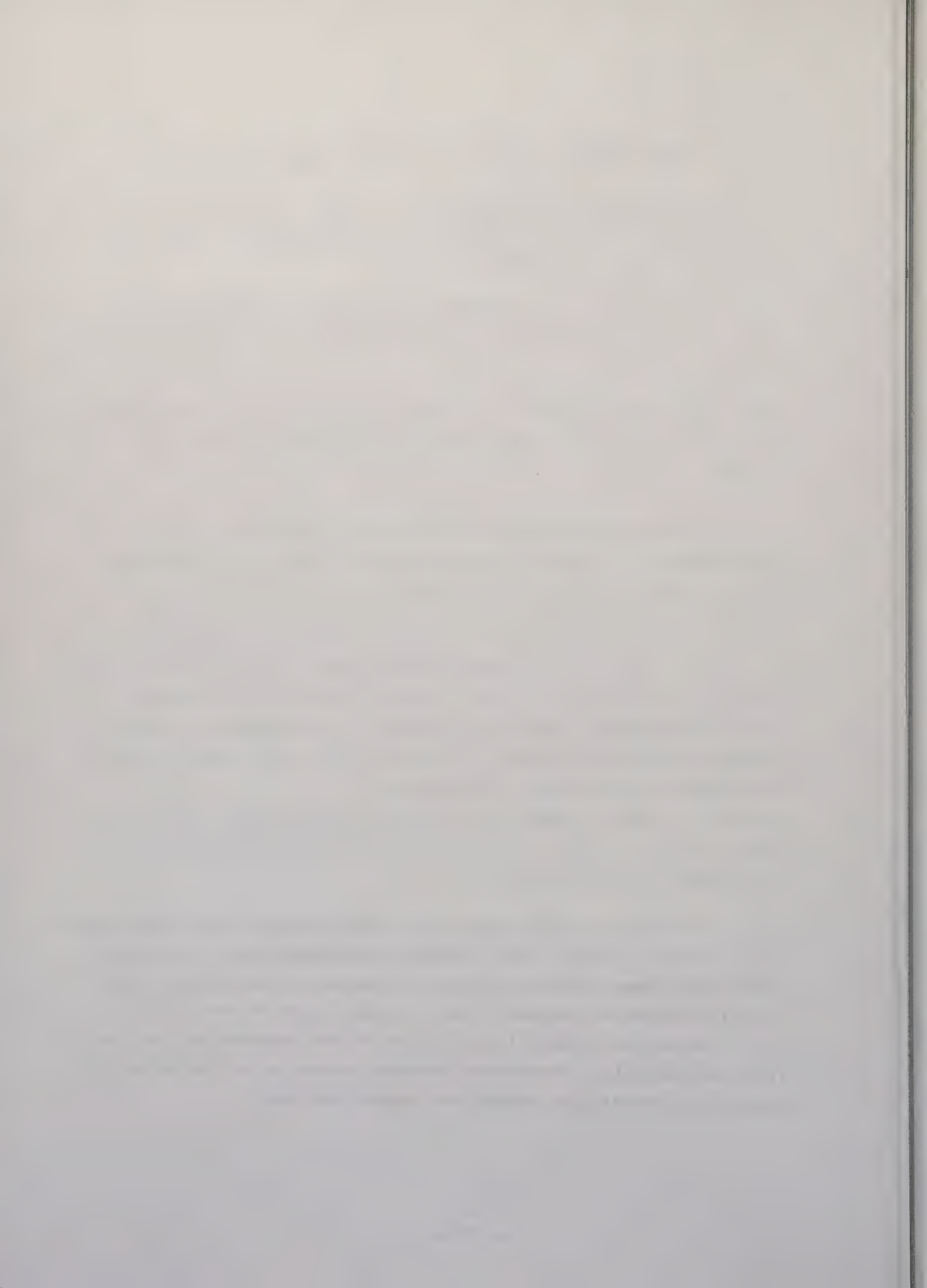
- . la mère du malade de DEBAKAN (9) a reçu, en dehors de la grossesse, des doses répétées de radiothérapie (1 550 rads au total) pour un eczéma.
- . le père du malade de SUMMITH et FAVARA (13) accidenté a subi de nombreux examens radiographiques du rachis lombosacré.

L'âge moyen des parents est connu dans 7 cas. Il s'échelonne entre 18 et 43 ans. L'âge moyen de procréation étant de 31 ans.

On ne retrouve pas de prise de médicaments, de radiothérapie, de maladies infectieuses pendant la grossesse. Il n'y a pas d'antécédents de maladies héréditaires dans la famille des enfants leprechauns. Fait capital à souligner : il existe une consanguinité certaine chez les parents dans 4 cas : ce qui fait 5 enfants leprechauns nés de parents consanguins (1 et 2, 6, 17, 18). Dans 2 cas la consanguinité n'est pas prouvée, mais est possible, les parents, en effet, viennent du même village : 3 enfants (5, 7, 8) sont donc nés de parents possiblement consanguins.

Au total : plus du quart des enfants leprechauns, d'une façon certaine et près de la moitié d'une façon possible, sont nés de parents consanguins.

On retrouve la notion de fausse couche chez sept mères (1, 6, 9, 11, 12, 15, 18). Toutes les mères ayant eu un enfant leprechaun eurent des enfants normaux. Deux mères donnèrent naissance chacune à deux filles leprechauns (1, 2, 7, 8). Dans les observations 17 et 18 des membres de la fratrie des enfants leprechauns décédés avant un an présentaient selon les parents un aspect de leprechaunisme.



II - SIGNES CLINIQUES

La triade nanisme, cachexie et dysmorphie spécifique est caractéristique de la maladie.

La taille à la naissance est connue dans 6 cas (7, 8, 13, 15, 18, 19) ; elle est normale 3 fois (8, 13, 19) ; elle est anormalement basse deux fois (7 et 18), dans le cas 18 il y a nanisme à début intra-utérin (enfant né après 38 semaines de gestation pesant moins de 2 500 g et dont la taille à la naissance est inférieure à 45 cm). Enfin, dans 1 cas (15), la taille à la naissance est élevée. Au cours des premiers mois de la vie, la croissance staturale est pratiquement nulle, ce qui fait que le nanisme s'installe très rapidement. Dans les 2 cas où l'on possède des courbes de croissance staturale (15 et 19) le nanisme est apparu respectivement à 1 mois et 2 mois. Pour les autres cas on ne possède que des chiffres de taille isolés, mais l'on voit (Tableau II) que ces chiffres sont $\leq - 3$ DS, mêmes pour les mesures les plus précocement faites (à 1 mois pour les cas 7 et 12).

On peut donc dire que le nanisme du leprechaunisme est constant. Il peut être à début intra-utérin (une fois dans notre étude), mais nous ne connaissons la taille à la naissance que dans 6 cas, sinon il s'installe très rapidement dans les trois premiers mois de la vie.

Chez 8 des 11 leprechauns décédés, la taille à la mort est connue. Elle est à $- 4$ DS (entre $- 16$ % et $- 22$ % par rapport à la normale), sauf 1 cas (7) où elle est à $- 3$ DS. Chez les deux malades les plus âgés (cas 11 = 4 ans et cas 5 = 7 ans) la taille est également à $- 4$ DS, soit respectivement à $- 20$ % et 29 % par rapport à la normale.

La cachexie constitue le 2ème élément constamment retrouvé dans le leprechaunisme. Le poids de naissance est

connu dans 16 cas :

- il est bas (- 2 DS) dans 8 cas (1, 2, 7, 8, 12, 13, 14, 17).
- il est normal 3 fois (6, 10, 19),
- enfin il est élevé (+ 1 à 2 DS) 5 fois (5, 9, 11, 15, 18).

Le poids de naissance est donc le plus souvent bas ou normal mais est élevé dans un quart des cas.

L'analyse du tableau I et des courbes de croissance pondérale connues dans 3 cas (11, 15, 19), montre que le retard pondéral est très rapidement catastrophique : il se situe au minimum à - 2 DS à la fin du 2ème mois. Le malade de DEBAKAN pesait 8,5 kg à 2 ans (- 3 DS ou - 30 %), le malade de CANLORBE pesait 6,850 kg à 4 ans (- 4 DS ou - 56 %).

Chez ces enfants cachectiques, il y a disparition de la graisse sous-cutanée avec, néanmoins, persistance des boules de Bichat, la peau est ridée, lâche et fait de nombreux plis.

La dysmorphie faciale constitue le 3ème élément de la triade caractéristique du leprechaunisme.

Le faciès particulier est retrouvé dans toutes les publications : le visage a un aspect triangulaire, lié à une hypoplasie du maxillaire inférieur. Il y a saillie des globes oculaires avec hypertélorisme dans la moitié des cas. Les oreilles sont parfois grandes, mais toujours d'implantation basse. Le nez est épaté, les narines regardent en avant. Une chevelure abondante est retrouvée dans 8 cas, avec parfois implantation basse. Une macroglossie est notée 5 fois.

L'hirsutisme est fréquent (12 cas) plus ou moins

marqué parfois très important avec moustache et barbe à 15 mois (17), le plus souvent diffus, parfois localisé : le malade de PATERSON présentait à l'âge de un an une pilosité sus-pubienne et péri-anale.

Une hypertrophie des organes génitaux externes (petites lèvres et clitoris chez la fille, pénis chez le garçon) est notée dans tous les cas sauf 6 et 17. On retrouve une hypertrophie des mamelons dans tous les cas, sauf 6 et 12.

Enfin, un certain nombre de malformations ou d'anomalies sont parfois retrouvées :

- un souffle systolique est rencontré dans tous les cas, sauf 5, 6, 10, 17, 18. Il s'agit d'un souffle systolique mésocardiaque de faible intensité, sans autres signes de cardiopathie et qui disparaît en quelques mois. Sa signification demeure inconnue, les autopsies n'ont pas montré de malformations cardiaques. Dans le cas de CANLORBE et Coll. (11) un canal atrio-ventriculaire est soupçonné.
- on note encore une hypertrophie des extrémités 9 fois, une pigmentation diffuse, 6 fois, des hernies inguinales 5 fois, des veines dilatées 4 fois.
- parmi les malformations rares, il faut citer : les anomalies céphaliques (dilatation ventriculaire cérébrale (3), agyrie-microcéphalie (6), des pieds et mains bots (9), des palmes entre les troisièmes et quatrièmes doigts des deux mains (12), des anomalies multiples des doigts (13), un acanthosis nigricans (16).

III - EXAMENS PARACLINIQUES

Les examens standards (NF, VS, ionogrammes sanguins et urinaires) sont normaux.

La glycémie à jeun est normale 12 fois, elle est modérément abaissée (3, 6, 9, 14). Dans le cas 10 la glycémie est trouvée à 0,14 g/l chez un sujet moribond qui vient d'être hospitalisé et qui va mourir dans les heures suivantes. Dans le cas 16, il existe des épisodes d'hypoglycémie (0,28 g/l technique non précisée) mais il s'agit d'un diabétique. Dans notre cas, la glycémie est retrouvée basse une fois 0,44 g/l au cours de la première semaine de vie, mais se normalise ensuite.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale a été pratiquée 12 fois, elle est dans les limites de la normale 7 fois (3, 5, 8, 9, 11, 15, 18). On trouve une courbe plate 3 fois (6, 12, 17). Dans le cas 12, la courbe plate par voie orale, normale par voie intraveineuse fait évoquer la possibilité d'un trouble d'absorption des glucides. Dans le cas 13 l'hyperglycémie est anormalement élevée et prolongée.

L'hypersensibilité à l'insuline est présente dans tous les cas étudiés (3, 5, 6, 9) sauf dans le cas 11.

Le dosage de l'insulinémie a été réalisé 3 fois. L'insulinémie est élevée 2 fois:

- dans le cas 14, l'hyperinsulinémie est à 250 micro-unités/ml,
- dans le cas 16, l'insulinémie à jeun est très élevée, 10 à 20 fois la normale. Il s'agit d'un sujet diabétique. La recherche d'anticorps anti-insuline s'est révélée négative.
- dans le cas 15, au contraire, l'insulinémie est trouvée à un taux faible à jeun (2 micro-unités/ml) et s'abaisse au

cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (taux nul à partir de la 2ème heure de l'épreuve). Cependant ces résultats sont douteux car le taux de la glycémie et l'absence de cétosémie témoignent d'une activité insulinaire efficace.

- signalons que dans le cas 2 le dosage de l'insuline post mortem dans le pancréas montre des chiffres atteignant 6 fois la valeur de la normale.

Le taux des protides sanguins est normal. Les acides aminés sanguins sont normaux 6 fois (3, 8, 9, 11, 15, 16) légèrement augmentés une fois (5). La recherche d'une hyperaminoacidurie a été faite dans 10 cas (3, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17). On trouve des anomalies dans 5 cas (5, 6, 11, 13, 15) mais il s'agit d'hyperaminoacidurie diffuse sans élimination sélective. Pour chaque cas on trouve plusieurs des acides aminés suivants (glycocolle, alpha-alanine, histidine, cystine, isoleucine, acide aspartique, thréonine, phénylalanine, glutamine, éthanolamine, sérine, tryptophane, lysine, ornithine). Trois acides aminés sont retrouvés deux fois : le glycocolle (11, 15), l'alpha-alanine (11, 15), la cystine (6, 11).

Le taux des lipides ainsi que les différentes fractions constitutantes sont dans les limites de la normale (9, 11, 14, 17, 18) sauf 2 cas où l'on note un cholestérol bas (53 mg/100ml à 7 mois dans le cas 6, 98 mg/100 ml à 5 mois dans le cas 13). Les acides gras non estérifiés (NEFA) sont à un taux normal chaque fois que le dosage a été fait (11, 15, 16).

Le calcium et le phosphore sanguins et urinaires sont normaux (5, 12, 14, 17, 18). Le pourcentage de résorption tubulaire du calcium est de 87 % (14). Les phosphatases alcalines ont été dosées chez 8 malades. Elles sont normales 5 fois (9, 11, 12, 17, 18) et basses 3 fois (5, 6, 13).

Les tests d'absorption intestinale des glucides, lipides, protides furent réalisés 2 fois. Ils sont normaux dans le cas 11. Dans le cas 5, l'absorption intestinale des graisses et du xylose est légèrement diminuée.

Le dosage de l'hydroxyproline urinaire, reflet du métabolisme du collagène, a été fait dans un seul cas 15 : l'auteur met en évidence une diminution de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline totale (HPT) et du rapport HPT / Créatinine.

L'élimination urinaire des 17 hydroxystéroïdes a toujours été trouvée normale (5, 6, 11, 12, 14, 15, 17, 18). L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes l'est également (6, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18) sauf 5 cas : 3 - 5 les valeurs des 17 cétostéroïdes urinaires se situent un peu au-dessus de la limite supérieure de la normale, 7 = 1,9 mg/24 H à 3 semaines, 8 = 3,7 mg/24 H à 6 semaines, 16 = ou les 17 cétostéroïdes légèrement élevés au début de la vie (0,6 mg/24H à 1 mois et demi) atteignent 4 fois la normale à 20 mois. Les tests dynamiques explorants la fonction surrénale sont normaux : test à l'ACTH et à la métopyrone (11), test à la métopyrone seule (17, 18). Le taux des oestrogènes est normal dans tous les cas (9, 11, 15, 16). La testostérone est normale (16). Le dosage de la FSH a toujours été trouvé normal (3, 5, 9, 11, 15, 16, 17, 18); de même que celui de l'iode protidique (5, 7, 9, 11, 15, 18). Une fixation thyroïdienne de l'iode 132 et une scintigraphie thyroïdienne sont normales (11). Les V.M.A. sont normales (15, 16). La S.T.H. dosée 3 fois est normale une fois (9) augmentée 2 fois (11, 15).

Les dermatoglyphes sont normaux (11). Un caryotype a été demandé dans les cas (5, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Il est normal (5, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18). Le résultat n'est pas connue dans le cas 15. Deux caryotypes présentent des anomalies franches :

- . FERGUSON SMITH (12) note la présence d'un grand chromosome anormal chez un garçon leprechaun. Le caryotype est interprété comme étant 46 XYp +.
- . dans notre cas (19) le caryotype est de type féminin 46 XX. Il existe des cassures atteignant électivement le chromosome 2.
- Les caryotypes des parents sont normaux (12, 19).

Les radios de selles turciques sont normales (7, 8, 11). Une encéphalographie gazeuse montre une dilatation du ventricule latéral droit dans le cas 3.

IV - EVOLUTION.

L'évolution se fait inexorablement vers la dénutrition. Les difficultés d'alimentation imposent le recours aux gavage (2, 3, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 19). CANLORBE insiste sur les difficultés d'alimentation faites surtout d'anorexie, alors que succion et déglutition sont normales, qu'il n'existe ni paralysie, ni compression, ni rétrécissement de la filière digestive.

Parallèlement à la dénutrition, le nanisme s'accroît, un retard du développement osseux s'installe (1, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 17, 18, 19) ainsi qu'un retard du développement psycho-moteur.

La dysmorphie faciale persiste. CANLORBE (11) signale dans son observation une régression avec l'âge de l'hypertrophie des mamelons et de la verge.

Signalons un aspect évolutif particulier : c'est l'apparition d'un diabète dans deux cas :

- . le malade de PATERSON présente depuis 1962 des "poussées

diabétiques" et hypertensives.

- . on retrouve un diabète instable dans le cas 16. Il nécessite une insulinothérapie entre 2 et 6 mois. Au delà de 6 mois la glycémie revient à la normale.

Huit enfants seulement étaient en vie lors de la parution des publications (4, 5, 9, 11, 15, 16, 17, 18). Le plus âgé était le malade de PATERSON qui avait 7 ans. Les 11 autres leprechauns sont morts entre 46 jours et 1 an. La mort survenant à un âge moyen de 130 jours.

L'analyse du Tableau II suggère deux réflexions :

- 1) Statistiquement, plus le poids de naissance est faible plus l'espérance de vie est courte. Tous les enfants dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 1 800 g sont décédés avant 7 mois (1 : 46 j, 2 : 69 j, 6 : 7 mois, 7 : 21 jours, 8 : 40 jours, 14 : 7 mois). Parmi les 11 morts avant un an on ne trouve qu'un seul enfant dont le poids de naissance soit supérieur à 3,5 kg alors que chez les 6 sujets ayant vécu plus d'un an on note 3 fois un poids de naissance supérieur à 3,5 kg.
- 2) Il faut noter par ailleurs que sur 10 filles atteintes de leprechaunisme 7 sont décédées avant un an alors que sur les 9 garçons leprechauns 4 seulement ont une existence inférieure à un an. Cette vie plus longue chez les garçons est en rapport avec un poids de naissance moyen de 2,9 kg alors qu'il est à 2,3 kg chez la fille.

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les études anatomopathologiques ont été faites soit à partir d'autopsies (1, 2, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14) soit à par-

tir de biopsies (3, 5, 11, 16, 17, 18).

Les ovaires sont augmentés de volume et contiennent de nombreux follicules kystiques dans tous les cas étudiés (1, 2, 3, 7, 8, 16). Par contre, les testicules sont normaux macroscopiquement et microscopiquement (5, 11), sauf un cas (10) : l'auteur rapportant ce cas, note chez un nourrisson un développement prépubertaire de fibres élastiques autour des tubes séminifères, de plus les glandes prostatiques sont inhabituellement complexes avec des cellules sécrétoires ressemblant à celles d'un adulte.

Le pancréas a été étudié 10 fois : il est normal 3 fois (3, 12, 13), on note une hyperplasie des îlots de Langerhans dans les autres cas (1, 2, 6, 7, 8, 10, 14).

Les reins examinés 10 fois présentent des dilatations tubulaires (1, 2, 6, 7, 8, 14, surtout marquées au niveau des tubes collecteurs avec des calcifications (1, 2, 7, 8, 10, 12, 14), et parfois un dépôt de matériel amorphe (6) dans les tubules.

Neuf études anatomopathologiques du foie furent réalisées. Le foie est normal 4 fois (3, 5, 6, 13). On retrouve une surcharge modérée en glycogène (1, 2, 7, 8) associée dans deux cas (1, 2) à un dépôt de pigment ferrique dans les cellules de KUPFFER et dans un cas à une augmentation du collagène (8). Un cas (10) présente uniquement une surcharge de fer.

Le cerveau est normal 4 fois (1, 2, 7, 8), il présente des anomalies majeures 3 fois : (3) une dilatation ventriculaire droite à l'encéphalographie gazeuse, (4) agyrie et microcéphalie, (5) microcéphalie très importante.

L'hypophyse est trouvée normale 3 fois (1, 2, 13).

On y note une augmentation des cellules chromophobes 3 fois (7, 8, 14), une augmentation des cellules basophiles (10) et une diminution de ces mêmes cellules 2 fois (6, 14).

Les biopsies du muscle sont normales 2 fois (11, 18), montrent des anomalies 2 fois :

- . chez le malade de PATERSON (5) il y a prolifération des éléments cellulaires et non cellulaires du tissu conjonctif. Les fibres du tissu conjonctif sont anormalement hyalines.
- . dans le cas 17 on trouve un processus de dénervation par atrophie.

Des études histologiques du tissu sous-cutané ont été faites 3 fois :

- . dans le cas de PATERSON (5) on note une diminution des fibres élastiques et collagènes. Ces dernières présentant de nombreuses cassures. De plus il existe une diminution du nombre des vaisseaux sanguins dans le chorion.
- . par contre les biopsies de peau (11 et 17) sont histologiquement de structure normale.

Des dosages enzymatiques concernant la phosphorylase et la lactate déshydrogénase dans le foie et le muscle furent normaux.

Par ailleurs, on note une atrophie du système lymphoïde et du thymus (6, 10, 12, 13, 14) et la présence de calcifications carotidiennes (14).

- oOo -

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- oOo -

Ce chapitre est un peu "artificiel" : certains diagnostics différentiels se posant d'une façon théorique plus que réelle. Cependant, il nous a paru intéressant, à propos du diagnostic différentiel, de rappeler succinctement la symptomatologie d'un certain nombre de maladies rares.

L'expression clinique du leprechaunisme est faite de l'association constante de trois symptômes :

- la dysmorphie avec au premier plan le faciès particulier,
- la cachexie,
- et le nanisme.

Le diagnostic différentiel se pose donc à ces trois niveaux.

A - DIAGNOSTIC d'une DYSMORPHIE FACIALE

On peut envisager le diagnostic différentiel de la dysmorphie faciale, soit d'une façon globale et alors se pose le diagnostic d'une laideur faciale, soit d'une façon analytique, chaque élément de la dysmorphie faciale ayant ces propres diagnostics différentiels :

- 1) Dans leur atlas des dysmorphies avec retard mental, GELLIS S., FEINGOLD M. et RUTMAN J. classent les dysmorphies

faciales en dysmorphies à traits épais et en dysmorphies à traits fins. Parmi ces dernières, on trouve, à côté du leprechaunisme, le syndrome de BLOOM et l'hypercalcémie infantile.

Dans le syndrome de BLOOM, le faciès présente des taches télangiéctasiques, l'exposition au soleil entraîne l'apparition de lésions érythémateuses bulleuses, ultérieurement de troubles de la pigmentation et d'une atrophie cutanée. Par ailleurs, ces enfants de faible poids de naissance ont un retard statural qui s'affirme progressivement (de l'ordre de - 18 %).

Dans l'hypercalcémie infantile, on note un faciès d'elfe avec joues pleines, front haut, hypertélorisme, grandes oreilles. Il existe une sténose aortique supra-valvulaire. L'hypercalcémie n'est pas retrouvée constamment.

- 2) Le faciès leprechaun pose le diagnostic différentiel de différents éléments, à savoir : implantation basse des oreilles, hypertélorisme, nez large, hirsutisme, macroglossie. (Les énumérations qui vont suivre sont tirées de l'atlas des dysmorphies et retards mentaux de GELLIS S. et Coll..)

L'implantation basse des oreilles se voit dans : le syndrome d'APERT, la délétion du chromosome 18, le syndrome du cri du chat, la maladie de CROUZON, la cyclopie, la gangliosidose généralisée, le syndrome de HALLERMAN-STREIFF, la maladie de HURLER, la dysplasie oculo-auriculo-vertébrale, le syndrome de PIERRE ROBIN, le chromosome 18 en anneau, le syndrome de RUBINSTEIN, le syndrome de SMITH-LEMLI-OPITZ, la trisomie 13, la trisomie 18, le syndrome de TURNER.

L'hypertélorisme se rencontre dans : le syndrome d'APERT, le gigantisme cérébral, le syndrome cérébro-hépatorenal,

la chondrodystrophie calcifiante congénitale, la maladie du cri du chat, la maladie de CROUZON, la maladie de HURLER, l'hypercalcémie infantile, l'hypertélorisme de GREIG, la dysplasie métaphysaire familiale, le syndrome oro-facio-digital, le syndrome oto-palato-digital, le chromosome 18 en anneau.

Un nez large se voit dans la dysplasie métaphysaire et la trisomie 13.

Un hirsutisme est noté dans le syndrome de CORNELIA DE LANGE, le syndrome de HUNTER, l'hypothyroïdisme congénital, la maladie de SANFILIPPO.

Une macroglossie fait partie du tableau de la gangliosidose généralisée, du syndrome de HUNTER, de la maladie de HURLER, de l'hypothyroïdisme congénital, de la maladie de SANFILIPPO, de la trisomie 18.

Toutes les maladies énumérées présentent au maximum 2 des éléments morphologiques du faciès leprechaun, une seule comporte 3 éléments : il s'agit de la maladie de HURLER où l'on retrouve une implantation basse des oreilles, un hypertélorisme et une macroglossie, mais le diagnostic différentiel est facile. En effet, dans la maladie de HURLER, il s'agit de malformations acquises, le tableau clinique ne devient guère évocateur du diagnostic qu'après un an. La tête est grosse, le faciès évoque l'aspect d'une gargouille, les traits sont épais. Par ailleurs, on note un tronc court avec cyphose dorso-lombaire, des mains plus larges que longues avec doigts en griffes les quatrième et cinquième étant recourbés. Il existe une hépatomégalie, des malformations cardiaques, une opacification de la cornée, une surdité et un retard mental sévère. Biologiquement, la maladie de HURLER se caractérise par l'élimination urinaire de mucopolysaccharides acides.

B - DIAGNOSTIC d'une CACHEXIE avec PERTE du TISSU GRAISSEUX SOUS-CUTANE.

Le diagnostic se pose avec la cachexie diencéphalique, la progéria et le diabète lipo-atrophique.

La Cachexie Diencéphalique

Cette maladie représente plus un diagnostic différentiel théorique que réel. S'il y a bien cachexie, elle est très différente de celle du leprechaunisme :

- la dénutrition n'existe pas d'emblée, mais survient au cours des deux premières années de la vie (en moyenne vers le 6ème mois).
- l'insuffisance pondérale est isolée. Il n'existe pas de retard statural. Dans une revue de 50 cas, M. HAMBOURG (33) note même une accélération initiale de la croissance dans 7 cas. Il n'y a pas de retard osseux.
- le comportement actif de l'enfant et l'appétit normal, voire la boulimie contrastent avec l'amaigrissement extrême.
- enfin, le syndrome d'émaciation diencéphalique se caractérise dans tous les cas par une tumeur de l'hypothalamus antérieur. Les troubles de thermorégulation, le nystagmus, l'aspect des papilles optiques, l'hyperalbuminorachie et surtout l'encéphalographie gazeuse fractionnée permettent d'en faire le diagnostic. La tumeur est, le plus souvent, un astrocytome ou un spongioblastome (80 % des cas).

La progéria

Dans la progéria, comme dans le leprechaunisme, il y a disparition de la graisse sous-cutanée. Cependant, la maigreur dans la progéria n'atteint pas l'état de cachexie que l'on trouve dans le leprechaunisme.

Outre la perte du tissu adipeux sous-cutané, la

progéria et le leprechaunisme ont en commun certains aspects de la peau et le nanisme. Nous ferons une étude de la progéria au chapitre "Diagnostic d'un Nanisme Dysmorphique".

Le Diabète Lipo-atrophique

Le diabète lipo-atrophique est caractérisé par 4 traits fondamentaux (32) :

- la lipo-atrophie absolument constante, soit congénitale, soit acquise à un âge variable (à 37 ans dans un cas),
- une hépatomégalie de surcharge évoluant vers la cirrhose (signe majeur, constitué précocement),
- une hyperlipidémie liée à une hypertriglycémie,
- un diabète sucré insulino-résistant, non cétogène et hyperinsulinique précédé plus ou moins longuement d'un état prédiabétique.

Il faut encore noter :

- la présence d'une hypertrophie du clitoris ou de la verge (dans 50 % des cas), une hypertrichose et une pigmentation diffuse (dans la moitié des cas), un acanthosis nigricans (dans deux tiers des cas), une splénomégalie (dans un tiers des cas),
- enfin, il existe une accélération précoce de la croissance et de la maturation osseuse dans la moitié des cas. La taille à l'âge adulte est normale.

Diabète lipo-atrophique et leprechaunisme ont en commun, outre la lipoatrophie, des anomalies fréquentes des organes génitaux externes et des manifestations cutanées.

Cependant, le diagnostic différentiel est facile, basé sur la présence d'une hépatomégalie, d'une hyperlipidémie et d'un diabète dans le diabète lipo-atrophique, d'une dysmorphie faciale et d'un nanisme dans le leprechaunisme.

C - DIAGNOSTIC d'un NANISME DYSMORPHIQUE

Certains sont bien connus et ne prêtent pas à confusion, il s'agit du syndrome de TURNER, du mongolisme, de la maladie de HURLER et de la pseudohypoparathyroïdie.

D'autres sont rares. Parmi les plus importants on trouve des nanismes à début intra-utérin (syndrome de CORNELIA DE LANGE, nanisme de RUSSEL et SILVER, nanisme à nez camus, nanisme à tête d'oiseau) et des nanismes à début post-natal (progéria, nanisme de COCKAYNE et nanisme de RUBINSTEIN TAYBI). Il faudrait encore citer des syndromes très rares que sont : l'hypertélorisme de GREIG, le syndrome de FREEMAN-SHELDON, le syndrome de MARCHESANI et les nanismes avec signes cutanés (syndrome de SCHAFFER, syndrome de ROTHMUND, syndrome de BLOOM et SZAYLAY, syndrome de DE SANCTIS).

Nous étudierons ces nanismes à deux niveaux. D'abord en faisant une étude rapide "de principe" des différents nanismes dysmorphiques rares, ensuite en approfondissant 3 d'entre eux qui sont les seuls à présenter un intérêt pratique au niveau du diagnostic différentiel du leprechaunisme.

a) Certains nanismes dysmorphiques ne prêtent guère à confusion

Syndrome de CORNELIA DE LANGE

Le retard statural est marquée (taille de 150 cm environ à l'âge adulte). Le retard osseux et pubertaire est moindre. Le retard mental est constant et important.

Le faciès particulier associe des sourcils abondants se rejoignant sur la ligne médiane, des cils longs et fins, un nez en "pied de marmite", une bouche largement fendue, des oreilles d'implantation basse. Les pieds et les mains sont de petite taille avec position proximale du pouce,

petits doigts en crochet et syndactylie fréquente des orteils médians.

La consanguinité parentale est élevée. L'étude chromosomique est normale ou a montré une variation des satellites 13-15 ou une translocation 5-22.

Nanisme de RUSSEL et SILVER

Le retard statural et osseux est de l'ordre de 20 %.
Le niveau mental est normal. Un fait important et rare est le retard de la maturation osseuse comparée à la maturation sexuelle.

Le faciès petit et triangulaire avec micro-rétrognathisme et bouche aux coins tombants contraste avec un crâne apparemment volumineux. On note, de plus, une asymétrie corporelle.

SILVER a noté dans certains cas des gonadotrophines élevées et un développement sexuel précoce.

Nanisme à nez camus

La taille des adultes atteint 106 à 125 cm. L'âge osseux est peu retardé, la puberté survient normalement, le développement mental n'est pas retardé.

Le front est bombé, le nez camus, l'ensellure lombaire est exagérée.

L'anomalie serait selon les cas à transmission dominante ou récessive.

Nanisme de RUBINSTEIN TAYBI

Le retard statural est important (de l'ordre de 20 %) de même que le retard osseux. Ce dernier régresse à la puberté qui se situe à un âge sensiblement normal. Il existe une arriération mentale sévère.

Le faciès est caractérisé par un nez saillant, une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, un menton triangulaire. Les anomalies digitales sont nécessaires pour affirmer le diagnostic : élargissement de la phalange terminale des doigts et des orteils -pouce et gros orteil surtout) portant sur l'os et les parties molles.

L'hypertélorisme de GREIG

associe un retard statural à un écartement anormal de l'espace inter-oculaire. Complètent le tableau : une brachycéphalie, une rétinite pigmentaire, une clinodactylie, une oligophrénie.

Le syndrome de MARCHESANI

Le nanisme est associé à des dysmorphies multiples (le cou est court, pieds et mains sont trapus, les doigts courts, enfin, il existe des anomalies oculaires (shérophakie avec myopie et glaucome).

Le syndrome de FREEMAN-SHELDON

se caractérise par un nanisme dont la physionomie est évocatrice : bouche et nez petits, strabisme, épicanthus, joues rondes, front haut. On note une déviation cubitale de la main, des pieds bots. Fait particulier à ce syndrome : l'intelligence est normale.

Le syndrome de SCHAFFER

Une kératose palmo-plantaire, une pachyonychie sont associées au nanisme. Il existe en outre une hypoplasie testiculaire ou une cryptorchidie et un retard mental.

Le syndrome de ROTHMUND

Il s'agit d'une atrophie cutanée, d'une poïkilodermie congénitale, débutant dans les premiers mois ou années de

de la vie et réalisant une dermite réticulaire atrophique (DEGOS). Cette atrophie cutanée explique l'aspect vieux de l'enfant. Le pronostic est dominé par la cataracte congénitale bilatérale évoluant dans la majorité des cas vers la cécité. Il s'agit d'une maladie familiale à transmission autosomique récessive.

Le syndrome de BLOOM et SZAYLAY

Ces enfants entrent dans la catégorie des nouveaux-nés à terme, de faible poids de naissance ; le retard statural devient petit à petit évident (de l'ordre de - 18 %). Surtout l'exposition au soleil entraîne l'apparition de lésions érythémateuses, bulleuses, ultérieurement de troubles de la pigmentation et d'une atrophie cutanée. SZAYLAY a rapporté des cas familiaux.

Le syndrome de DE SANCTIS

Le xeroderma pigmentosum (taches pigmentaires, éruptions vésiculo-bulleuses dans les régions exposées à la lumière, évolution vers l'atrophie cutanée et l'épithéliomatose multiple) en est la manifestation dermatologique caractéristique, toujours associée à une arriération profonde, l'hypoplasie testiculaire est habituelle. Cette affection fréquemment familiale se transmettrait selon le mode autosomique récessif.

- b) Trois diagnostics sont particulièrement à envisager : le nanisme à tête d'oiseau, le syndrome de COCKAYNE, la progéria.

Ces trois nanismes nous semblent mériter une étude plus approfondie pour leur intérêt au niveau du diagnostic différentiel.

Nanisme à tête d'oiseau ou syndrome de SECKEL

Le retard staturo-pondéral très marqué retrouvé dans le

syndrome de SECKEL justifie une étude particulière de celui-ci.

Il s'agit d'un nanisme très important à début intra-utérin avec faible poids de naissance mais persistance du panicule adipeux. La taille à l'âge adulte se situe aux environs de 130 cm.

Le trait commun de ces nains est la microcéphalie avec faciès étroit, nez saillant et aquilin en "bec d'oiseau", microrétrognathisme, et aspect allongé et mince de l'ensemble du corps.

Le retard osseux est très marqué. Le retard mental est constant, mais ne va pas jusqu'à la grande débilité mentale.

Le plus souvent existent de nombreuses malformations congénitales associées. Le visage et le cou sont souvent le lieu de ces malformations : on note fréquemment des yeux proéminents, des oreilles implantées bas et peu ourlées, une fissure palatine et l'absence de dents ou des dents atrophiées avec hypoplasie de l'émail (68). Les organes génitaux externes sont peu développés, les testicules peuvent ne pas être descendus (68). Dans un cas, P. ROYER a observé un scrotum bifide. Diverses anomalies squelettiques ont été décrites et sont retrouvées inconstamment : luxation de la tête du radius, luxation congénitale des hanches, augmentation de la distance entre le premier et le second orteil.

Une observation récente de J. BRIZARD et Coll. rapporte un cas de syndrome de SECKEL présentant deux particularités :

- le retard staturo-pondéral est extrême : une enfant née à 8 mois et demi pèse 600 g pour une taille de 31 cm et un périmètre crânien de 24 cm. A l'âge de 5 ans la taille est de 46 cm, le poids de 2 400 g et le périmètre crânien de 34 cm.

- des dystrophies osseuses apparaissent au cours du développement de l'enfant : à la naissance les os sont normaux, puis secondairement, apparaissent une luxation bilatérale de hanche, un aspect en cupule de l'extrémité inférieure du radius et du cubitus.

Il s'agirait d'une affection héréditaire à caractère autosomique récessif.

Les critères diagnostiques du syndrome de SEKEL sont : (5)

- un nanisme extrême à début intra-utérin,
- une microcéphalie, la tête étant cependant proportionnée au reste du corps, avec dysmorphie faciale réalisant l'aspect en tête d'oiseau,
- un retard psychomoteur certain, mais qui reste modéré,
- en dehors de la dyscéphalie, un certain nombre de malformations congénitales diverses.

Le diagnostic différentiel avec le leprechaunisme se fera avant tout sur le faciès propre à chacune des deux maladies.

Syndrôme de COCKAYNE

Le syndrome de COCKAYNE constitue un diagnostic différentiel possible du leprechaunisme. Ainsi dans une observation récente (29) l'auteur hésite à rattacher la maladie au leprechaunisme ou au syndrome de COCKAYNE. Ce fait justifie une étude du syndrome de COCKAYNE.

Comme dans le leprechaunisme, il existe un retard de croissance staturo-pondéral, mais fait capital, il ne survient que vers la 3ème-4ème année. Le retard psychomoteur n'est évident qu'après quelques mois de vie. Fait assez particulier dans ce type de nanisme la maturation osseuse est normale pour l'âge.

Une rétinite pigmentaire aboutissant le plus souvent à une perte de la vision et une surdité bilatérale sont notées

dans la plupart des cas. Cependant, dans deux observations (65) on ne retrouve pas ces deux symptômes.

Les anomalies paracliniques sont inconstantes :

- divers traits radiologiques ont été décrits (calcifications intra-crâniennes, côtes et clavicules minces, densification des épiphyses en particulier aux mains et aux pieds),
- les observations de FUJIMOTO W. et Coll. et DE COTTON et Coll. rapportent un hyperinsulinisme,
- enfin la conduction nerveuse périphérique a été trouvée ralentie dans 4 cas (29 - 52).

La transmission se ferait selon le mode récessif.

Les meilleurs éléments de diagnostic différentiel avec le leprechaunisme semblent être :

- . l'apparition secondaire du retard staturo-pondéral,
- . l'âge osseux normal,
- . les anomalies associées (rétinite et surdité),
- . l'absence de dysmorphie faciale.

La Progéria

Progéria et leprechaunisme ont en commun un nanisme, une cachexie avec disparition de la graisse sous-cutanée, mais persistance des boules de BICHAT et un aspect vieillot. L'ensemble pouvant créer des problèmes diagnostiques.

Cependant, la progéria se distingue du leprechaunisme. A la naissance, contrairement au leprechaunisme, ces enfants sont habituellement considérés comme normaux. Brutalement, au cours de la première année, s'installe un ralentissement de la croissance staturo-pondérale. Durant la seconde année de vie les éléments caractéristiques du syndrome vont apparaître :

- au niveau de la tête on trouve d'une façon constante : une disproportion crânofaciale, du fait du déficit de

croissance le crâne de ces enfants apparaît large par rapport à la face et au corps, en fait il est normal ou petit pour l'âge et normal pour la taille avec, cependant, un front proéminent et une tendance à la persistance des bosses frontales. Il existe un micrognathisme, les yeux sont proéminents du fait de la croissance relativement lente des os du massif facial. La dentition est retardée et anormale. L'alopécie est le plus souvent totale excepté pour un petit nombre de cheveux blancs ou blonds, les veines du crâne sont proéminentes.

- des éléments de dysmorphie crânio-faciale sont retrouvés inconstamment : la fontanelle antérieure reste souvent largement ouverte. Le nez est petit avec une extrémité d'aspect sculptural. Les oreilles peuvent être implantées plus antérieurement que normalement et présenter une absence de lobes. La voix a souvent un timbre aigu.
- le thorax est constamment pyriforme avec des clavicules courtes et minces.
- au niveau des membres : la coxa valga constante est évidente à l'âge de 2 à 3 ans, les articulations sont proéminentes et rigides, les jambes sont écartées l'une de l'autre, les ongles des doigts et des orteils sont le plus souvent petits et dystrophiques.

Fait important s'opposant au leprechaunisme, il y a absence complète de développement sexuel. On a noté de façon exceptionnelle le développement des seins chez une fille de 27 ans et l'existence de poils pubiens chez un garçon de 19 ans.

L'intelligence de ces enfants est normale.

Il existe peu d'anomalies biologiques dans la progéria : une relative augmentation des β et pré β lipoprotéines a été mise en évidence par MAC NAMARA et Coll. (47) chez un malade. L'exploration endocrinienne (thyroïde, parathyroïde, surrénale, hypophyse) est normale.

L'âge osseux est, soit normal, soit retardé. Les corticales minces donnent un aspect gracile aux os longs, il existe une coxa valga sévère, une hypoplasie du massif facial, une dystrophie claviculaire et une perte de substance osseuse des phalanges distales.

L'évolution est dominée par l'existence de l'artério-sclérose qui est responsable de la mort, le plus souvent par thrombose coronaire, entre 10 et 20 ans en moyenne.

Il semble bien qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire, le mode de transmission n'est pas définitivement précisé.

Le diagnostic différentiel entre leprechaunisme et progéria s'appuiera sur :

- la date de début de ralentissement de la croissance staturo-pondérale,
- le développement sexuel,
- les éléments dysmorphiques propres aux deux maladies.

- oOo -

CHAPITRE V

AUX CONFINS DU LEPRECHAUNISME

- oOo -

Certaines observations pour lesquelles le diagnostic de leprechaunisme a été posé ou évoqué sont discutables.

Devant un faciès dysmorphique et un retard staturo-pondéral il faut être exigeant et ne porter le diagnostic de leprechaunisme que si l'on trouve la triple association d'un faciès évocateur, d'un nanisme d'installation précoce (dans les 3 premiers mois) et d'un retard pondéral atteignant au moins - 2 DS à la fin du 2ème mois.

Nous allons voir ce qu'il faut penser de l'observation d'EVANS publiée comme cas de leprechaunisme et des 2 observations de GAMSTORP pour lesquelles l'auteur hésite entre le diagnostic de leprechaunisme et de syndrome de COCKAYNE.

Observation d'EVANS

Fille née de parents en bonne santé, de terme inconnu, pesant 3 180 g à la naissance.

La croissance staturale et pondérale est normale : à 2 ans 3/4 l'enfant pèse 11 kg 440 (- 1 DS) et sa taille est de 91 cm. Il existe un retard mental important. L'enfant présente de grandes oreilles, une hypertrophie des mamelons. Le

clitoris n'est pas élargi.

La glycémie à jeun est modérément abaissée, l'hyperglycémie provoquée par voie orale est dans les limites de la normale. On note une hypersensibilité à l'insuline. F.S.H. et phosphatases alcalines sont normales. Il existe une légère augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires et un retard du développement osseux. Une laparotomie montre que le foie est légèrement augmenté de volume ainsi que les ovaires qui contiennent des follicules kystiques à la biopsie. Une encéphalographie met en évidence une dilatation du ventricule latéral droit.

Au total cette observation se rapproche du leprechaunisme par l'existence de grandes oreilles, d'un retard mental, d'une hypertrophie des mamelons, d'un retard osseux et d'ovaires augmentés de volume avec follicules kystiques. Cependant, l'observation ne présente aucun des caractères fondamentaux du leprechaunisme : en effet le faciès n'est pas évocateur et il n'y a pas de retard staturo-pondéral. L'observation doit donc être éliminée du cadre du leprechaunisme.

Observations de GAMSTORP (29)

GAMSTORP rapporte 2 cas de retards staturo-pondéraux et mentaux survenant dans une fratrie. L'auteur retient deux diagnostics possibles : le leprechaunisme et le syndrome de COCKAYNE.

- Cas n° 1 :

Fille née de parents en bonne santé au terme de 40 semaines pesant 2 610 g à la naissance (- 1 DS).

En 3 mois, l'enfant n'a pris que 700 g et à 4 ans 1/2 le poids est de 9 kg (- 4 DS). La croissance staturale est normale jusqu'à 1 an, puis très ralentie ensuite : 72 cm

à 1 an, 83 cm à 4 ans 1/2 (- 4 DS), 87 cm à 5 ans 1/2, 89 cm à 7 ans 1/2. Le développement psycho-moteur est normal jusqu'à 6 mois, puis retardé ensuite. L'enfant examiné à 8 ans présente un nanisme, une maigreur avec disparition de la graisse sous-cutanée donnant un aspect âgé au sujet. La peau des joues et du nez comporte des zones rugueuses. Il n'existe pas d'anomalies rétinienues, l'audition paraît normale.

A l'électro-encéphalogramme il existe un rythme de base un peu lent. La conduction nerveuse périphérique est ralentie. Tous les autres examens sont normaux. (Examens standards, P.B.I., 17 céstostéroïdes urinaires, excrétion des mucopolysaccharides acides, radiographies de l'ensemble du squelette).

- Cas n° 2 :

Garçon né à terme pesant 2 820 g (- 1 DS).

Comme dans le cas précédent la croissance staturale est normale pendant la première année, puis le gain de taille devient minime : 73 cm à 1 an, 79 cm à 2 ans et 9 mois, 88 cm à 5 ans (- 4 DS), 90 cm à 6 ans. A 6 ans l'enfant pèse 9 kg (-4 DS). Le retard psycho-moteur est considérable. L'aspect est identique au cas précédent avec en plus un genu valgum, des hernies inguinales bilatérales et une hypertrophie de la verge. L'examen ophtalmologique et l'audition sont normaux.

La conduction nerveuse périphérique est plus lente que normalement. Les autres examens pratiqués (les mêmes que dans le cas précédent) sont normaux.

Au total, ces 2 observations sont identiques dans leur symptomatologie : il s'agit d'un retard statural apparaissant après l'âge de 1 an, le retard pondéral discret à la naissance s'accentue progressivement pour aboutir à une maigreur avec disparition de la graisse sous-cutanée, le faciès ne présente

pas de dysmorphie importante. Le retard psycho-moteur survient vers le 6ème mois.

Ces observations ne doivent pas être rattachées au leprechaunisme : la date de survenue du nanisme et l'absence d'anomalies faciales vont contre ce diagnostic. Il s'agit, vraisemblablement, de cas de syndrome de COCKAYNE comme en témoignent :

- l'apparition tardive du retard de croissance staturale,
- l'absence de retard osseux,
- l'existence d'un trouble de la conduction nerveuse périphérique (signalée dans deux autres cas de syndrome de COCKAYNE (52)),
- enfin l'absence de rétinite pigmentaire et de trouble de l'audition ne permet pas de récuser le diagnostic (2 publications de syndrome de COCKAYNE font mention de l'absence de ces anomalies (65)).

- oOo -

CHAPITRE VI

HEREDITE ET MODE DE TRANSMISSION

- oOo -

La première hypothèse étiologique envisagée fut celle d'une maladie héréditaire : en effet, la première observation concernant deux soeurs atteintes de leprechaunisme faisait évoquer la possibilité d'une telle étiologie.

En faveur d'un mécanisme héréditaire on peut dégager de l'ensemble des observations les arguments suivants :

- l'existence de cas familiaux : deux fois deux soeurs (1 et 2, 7 et 8), de plus, dans les observations 17 et 18, des membres de la fratrie des enfants leprechauns décédés en bas âge présentaient selon les parents un aspect de leprechaunisme.
- le taux de consanguinité est très important puisque la consanguinité des parents est indiscutable chez 5 enfants sur 19 (1 - 2, 6, 17, 18) et possible chez les parents de trois autres enfants (5, 7, 8),
- enfin, des anomalies chromosomiques furent trouvées trois fois : une fois chez la mère du malade de DEBAKAN (9), deux fois dans le caryotype de sujets atteints de leprechaunisme (FERGUSSON-SMITH : 12 ; notre cas : 19).

La mutation d'un gène dominant ne paraît guère en-

visageable : en effet l'existence de cas familiaux (deux fois deux soeurs : 1 et 2 ; 7 et 8) supposerait que la mutation arrive deux fois dans les cellules germinales de l'un des parents, ceci est hautement improbable. Une transmission récessive paraît beaucoup plus probable. La constance de l'expression clinique est plus en faveur d'une transmission récessive que dominante (26) mais surtout le taux de consanguinité très important des parents semble être un argument décisif pour affirmer que le leprechaunisme est une maladie héréditaire à détermination récessive. Les deux sexes étant également atteints (10 filles et 9 garçons) on peut préciser qu'il s'agit d'une transmission autosomique récessive.

Si le leprechaunisme est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive que faut-il penser des trois caryotypes anormaux trouvés dans cette maladie ?

- 1) En 1965, DEBAKAN trouve chez la mère de son malade leprechaun un caryotype comportant de nombreuses cassures chromosomiques. La mère ayant reçu de multiples traitements radiothérapiques (1 550 rads au total) sur les différentes parties du corps, la question se pose des éventuels rapports entre la radiothérapie reçue, les anomalies chromosomiques de la mère et la conception d'un leprechaun. Il est possible que la radiothérapie soit responsable des nombreuses cassures chromosomiques, il est improbable que les anomalies chromosomiques trouvées dans le caryotype de la mère expliquent la conception d'un leprechaun. En effet, les caryotypes faits chez d'autres parents (12, notre observation) ont été trouvés normaux.
- 2) En 1968, FERGUSON-SMITH trouve dans le caryotype d'un garçon leprechaun un grand chromosome mediocentrique anormal. Le caryotype est interprété comme étant 46 XYCp +. Le chromosome anormal n'est pas distinguable sur le plan morphologique (grandeur et position du centromère) du

du chromosome 3. Seules les études à la thymidine tritiée permettent cette distinction. Le chromosome qu'il remplace est indiqué dans le caryotype de l'enfant comme étant l'homologue du chromosome 7.

FERGUSON-SMITH propose, puis réfute, différentes hypothèses visant à expliquer ce caryotype :

- une inversion péricentrique d'un chromosome du groupe C (le 7) n'est pas possible car le grand chromosome anormal est plus grand que le chromosome manquant.
- l'explication faisant intervenir la notion disochromosome pour le bras long d'un chromosome du groupe C n'est pas non plus satisfaisante. En effet les études indiquent que la disposition du D.N.A. n'est pas symétrique dans les deux bras du chromosome aberrant suggérant que les deux bras ne sont pas génétiquement identiques.
- une translocation entre le bras court d'un chromosome du groupe C et un chromosome non identifié peut être envisagée mais reste à prouver. Notons que si la translocation était équilibrée on devrait trouver un second chromosome anormal dans le matériel génétique ce qui n'est pas le cas. Au total, il n'a pas été trouvé d'explication satisfaisante à ce caryotype. Le caractère isolé d'une telle observation lui confère peu de valeur.

- 3) Dans l'observation que nous rapportons le caryotype est féminin 46 XX. Il montre des cassures atteignant électivement le chromosome II.

Si l'on fait une revue de la littérature, on trouve des observations qui rapportent un taux élevé de cassures atteignant différents chromosomes : le 16 (11), le 1 (68), mais surtout les chromosomes du groupe C et le chromosome 2 du groupe A :

- dans le groupe C ce sont habituellement les chromosomes 8, 9 ou 10 qui sont l'objet de cassures comme en témoignent les observations suivantes : DEBAKAN 1965 (13),

EMERIT et Coll. 1968 (20), GOOCH et FISCHER, 1969 (57), DEMINATTI et Coll., 1971 (15). Suivant les observations, la cassure, soit correspond à une constriction secondaire voisine du centromère, soit est située au niveau du tiers distal du bras long.

- En dehors du cas que nous rapportons, deux autres observations témoignent de la fréquence des cassures au niveau du chromosome 2 : LEJEUNE et Coll. (43) décrivent, en 1968, une constriction secondaire inhabituelle sur les bras du chromosome 2 sur une culture de lymphocytes d'une mère et de sa fille mentalement anormales. Cette constriction est à l'origine de cassures in vitro. REEVES et LAWLER (57) au cours d'études de chromosomes à partir de cultures de lymphocytes de sujets normaux observent la même anomalie concernant le chromosome 2 chez une femme en bonne santé.

Les cassures chromosomiques n'ont pas de valeur spécifique et ne permettent pas de caractériser un phénotype. Ainsi les cassures du chromosome 2 ont été rencontrées dans le cas de leprechaunisme que nous rapportons, mais également chez une femme et sa fille présentant des troubles mentaux (43) et chez une femme en bonne santé (57).

Si la production de cassures chromosomiques est in discutablement favorisée par des facteurs externes tels que les radiations ionisantes, certains virus et produits chimiques, il semble que des facteurs génétiques puissent être à l'origine de cassures chromosomiques. Une fréquence élevée de cassures chromosomiques a été constatée dans les cultures de leucocytes et de fibroblastes dans deux maladies pour lesquelles une transmission héréditaire semble être assurée : l'anémie de FANCONI et le nanisme de BLOOM (4, 60, 67) la susceptibilité des chromosomes à subir des cassures serait, soit la conséquence directe d'une mutation génétique, soit le résultat d'un trouble métabolique entraînant secondairement une fragilité des chromosomes. Ainsi, une déficience en hexokinase a été constatée par LOHR et Coll. (46) dans les cellules sanguines de malades atteints d'anémie de

FANCONI. D'autres auteurs (1, 67) pensent qu'une activité exagérée des lysosomes peut être la cause des cassures chromosomiques.

Dans les observations de EMERIT et Coll. l'incidence élevée de cassures chromosomiques dans les cellules de leucocytes chez la mère et son fils dans la première observation, chez la grand'mère, son fils et sa petite fille dans la deuxième observation est en faveur d'un facteur héréditaire favorisant les cassures in vitro et peut-être in vivo. Dans l'observation de LEJEUNE et Coll. (43) la notion de cassure chromosomique sur le chromosome 2 chez la mère et sa fille est également en faveur d'un facteur héréditaire.

Au total, il semble bien que des facteurs génétiques puissent être à l'origine de cassures chromosomiques. Dans une maladie vraisemblablement à transmission autosomique récessive comme le leprechaunisme, l'observation de cassures chromosomiques ne doit donc pas surprendre.

- oOo -

CHAPITRE VII

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

- oOo -

- A -

Dans cette maladie, l'anorexie est un fait remarquable et on pourrait voir là une cause du retard staturo-pondéral de ces enfants. En réalité, ce n'est pas concevable car le recours aux gavages leur donne une ration alimentaire suffisante. Il est plus probable que le retard staturo-pondéral est à l'origine de petits besoins caloriques expliquant l'anorexie.

Il n'existe pas de troubles de la synthèse des protides et des lipides. Les protides sanguins, l'électrophorèse de l'hémoglobine, les chromatographies des protides et des lipides sont normaux.

Il n'a pas été mis en évidence de troubles d'absorption intestinale des différents éléments nutritifs.

Enfin, il existe une hyperaminoacidurie diffuse 5 fois sur 10 à la chromatographie des acides aminés urinaires mais on ne retrouve pas d'excrétion élective pouvant caractériser cette maladie.

- B -

Les observations les plus récemment parues ont mis en évidence une augmentation de l'insulinémie et de la S.T.H. plasmatique.

L'hyperinsulinisme paraît certain. On le retrouve 2 fois (14,16) sur trois dosages effectués (14, 15, 16). Dans le cas 15, l'insulinémie est trouvée à un taux faible, mais la glycémie normale et l'absence de cétosémie font douter de ce résultat. L'hypothèse d'une hyperinsulinémie se trouve renforcée par l'existence d'une hyperplasie des îlots de Langerhans dans 7 cas sur 10.

Cet hyperinsulinisme s'accompagne d'une tendance à l'hypoglycémie 7 fois / 14 et d'une hypersensibilité à l'insuline dans 4 cas sur 5. L'hyperinsulinisme du leprechaunisme s'oppose à l'hypoinsulinisme habituel des autres états de dénutrition : ceci a été montré par MILNER (50).

Aucun des facteurs hormonaux pouvant expliquer l'hyperinsulinisme n'est retrouvé : la glycémie est normale ou basse, les acides aminés et les acides gras plasmatiques sont normaux.

Le rôle de cet hyperinsulinisme n'apparaît pas plus clairement que le mécanisme de production : il existe dans le leprechaunisme un trouble primaire ou secondaire du métabolisme lipidique comme en témoigne la disparition de la graisse sous-cutanée et peut-être un trouble du métabolisme du collagène à type de ralentissement du turn over (la diminution de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline dans l'observation 15 tendrait à le prouver). Tout se passe comme si l'hyperinsulinisme du leprechaunisme visait à pallier aux troubles des métabolismes lipidiques et protéïques de cette maladie. En effet, l'insuline augmente la lipogénèse, par ailleurs cette hormone est puissamment antilipolytique à la fois par son

action très intense sur la triglycérade lipase de la cellule adipeuse et aussi par son effet secondaire lié à la production de glycérphosphate et d'acides gras libres au cours du métabolisme endocellulaire du glucose. Enfin, l'insuline augmente la pénétration cellulaire des acides aminés et leur incorporation dans les protéines (70).

La S.T.H. dosée 3 fois est normale 1 fois (9), trouvée élevée 2 fois (11, 15). Dans l'hypophyse examinée 8 fois, il n'existe pas d'augmentation des cellules acidophiles.

PIMSTONE a montré que dans d'autres états de dénutrition, en particulier le kwashiorkor (55) et l'état de marasme (54), il existe également une augmentation de la S.T.H.. Cependant dans ces derniers états, le taux de S.T.H. est en relation avec la sévérité de la déplétion protéique et plus spécialement avec la concentration en albumine du plasma (54). Mais dans le leprechaunisme, on ne trouve pas d'anomalies des protides sanguins, il est possible que l'augmentation du taux plasmatique de la S.T.H. dans cette maladie soit à mettre en rapport avec la tendance à l'hypoglycémie consécutive à l'hyperinsulinisme.

- C -

Une observation récente de leprechaunisme (15) fait état d'une diminution de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline, ce fait est à rapprocher de l'observation de PATERSON (5) qui décrit chez son malade leprechaun des anomalies du collagène de la peau et du muscle.

Dans l'observation 15 il existe une nette diminution de l'hydroxyprolinurie urinaire totale (H.P.T.) ainsi que du rapport H.P.T. / créatinine :

- à 7 mois, l'hydroxyprolinurie totale est à 6,6 mg/24 H et le rapport H.P.T. / créatinine est de 0,073.

- à 8 mois, l'H.P.T. urinaire est de 5,10 mg/ 24 H et de 1,9 mg/ 24 H à 10 mois.

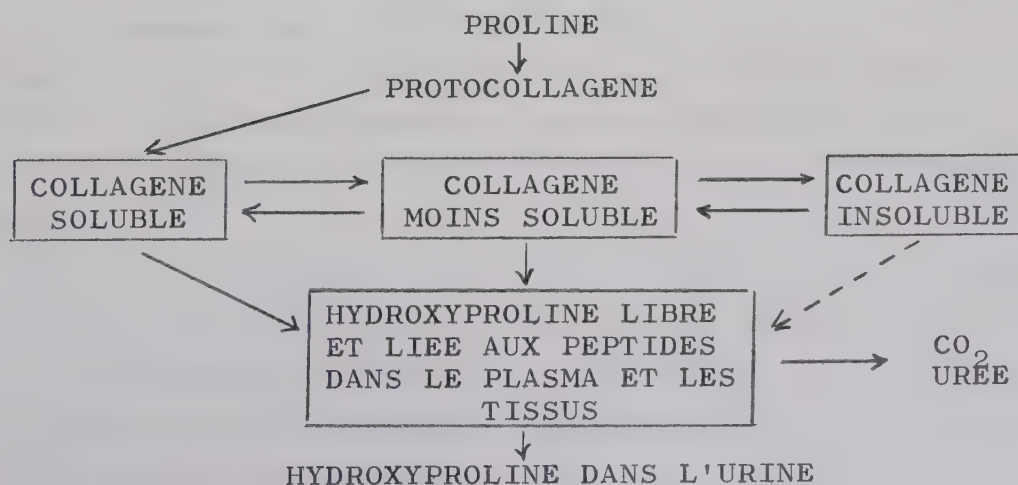
Entre 0 et 12 mois, les normales d'hydroxyprolinurie totale sont de :

- 21 - 52 mg/24 H pour JASIN et Coll. (34),
- 19 - 56 mg/24 H pour KIVIRIKKO et LAITINEN (39,42).

Le rapport normal hydroxyproline / créatinine est de 0,380 à 6 mois, il diminue ensuite pour n'être plus que de 0,125 à 5 ans (2).

Dans les tissus des vertébrés toute l'hydroxyproline est trouvée dans le collagène à l'exception d'une petite quantité d'hydroxyproline contenue dans l'élastine. Ce fait autorisait à émettre l'hypothèse que le taux d'hydroxyprolinurie totale pourrait constituer un reflet du métabolisme du collagène. Cette hypothèse a été confirmée par des études isotopiques (10, 45, 56).

Si l'on considère le schéma suivant de dégradation du collagène on voit qu'une variation du taux de l'hydroxyproline urinaire demande à être interprétée car elle n'a pas de signification unique



Au total, l'observation (15) montre une diminution de l'H.P.T. urinaire et du rapport H.P.T. / créatinine, ce qui est en faveur d'un trouble du métabolisme du collagène. Seules des études isotopiques pourraient préciser le mécanisme exact du trouble métabolique.

PATERSON (5) dans son observation met en évidence des anomalies du collagène au niveau du muscle où les fibres apparaissent anormalement hyalines et de la peau où il existe une diminution des fibres élastiques et collagènes, ces dernières présentant de nombreuses cassures.

Par contre, d'autres biopsies de muscle (11, 18) et de peau (11, 17), faites chez des sujets leprechauns ont été trouvées histologiquement normales.

Notons qu'aucune étude physicochimique des fibres collagènes n'a été réalisée dans le leprechaunisme et que de telles études réalisées dans la progéria se sont révélées fructueuses : des études du métabolisme du collagène ont été réalisées en 1969 par DOROTHY B. et Coll. chez deux garçons atteints de progéria (17). Plusieurs anomalies sont alors mises en évidence ; il existe une diminution du collagène soluble, la température de raccourcissement des fibres collagènes est plus élevée que normalement. Ces anomalies se retrouvent dans une population de vieilles molécules collagènes (64). On note encore une diminution de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline et une diminution de l'incorporation de glucose marqué et de la proline dans la peau. Ces deux dernières perturbations témoignent du faible turn over des molécules de collagène.

- Au total, il semble bien qu'il existe dans la progéria une dysplasie mésenchymateuse constitutionnelle avec diminution de la synthèse et vieillissement rapide du collagène. Cette diminution de la synthèse du collagène serait responsable du déficit staturo-pondéral.

- D -

Un point particulier a intrigué les auteurs rapportant les différents cas de leprechaunisme : il s'agit des anomalies génitales fréquentes et des kystes ovariens constamment retrouvés dans cette maladie.

Il est possible que l'hirsutisme et les anomalies génitales (hypertrophie du clitoris ou de la verge selon le sexe) soient en rapport avec une hyperproduction d'androgènes :

- C'est l'avis de SUMMITH et FAVARA (13) qui considèrent que la fusion des petites lèvres chez leur enfant leprechaun constitue un argument en faveur d'une telle hypothèse,
- l'augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires n'est retrouvée que 5 fois sur 13 dosages effectués. Cependant, les 17 cétostéroïdes urinaires ne sont qu'un reflet imparfait de l'activité androgénique.

En effet (62) :

- 1) en dehors de la voie des 17 cétostéroïdes la dégradation de la testostérone se fait pour une faible part sous forme de glycuronide de testostérone éliminée dans l'urine et pour 25 à 30 % par la voie hydroxylée (réduction directe en androstanédiol).
- 2) outre les métabolites des androgènes d'origine gonadique, la réaction de ZIMMERMAN met en évidence la déhydroépiandrosterone (D.H.A.) libre et conjuguée d'origine surrénalienne et l'androsténédione (partiellement d'origine surrénalienne),
- 3) enfin, les 17 cétostéroïdes urinaires ne renseignent pas sur les quantités de testostérone libre qui abordent l'organe cible.

Au total, l'augmentation inconstante des 17 cétostéroïdes ne constitue pas un élément suffisant pour réfuter l'hypothèse d'une hyperproduction d'androgènes qui serait responsable des anomalies génitales et de l'hirsutisme trouvés

dans le leprechaunisme. Des explorations plus poussées du métabolisme des androgènes chez les sujets leprechauns seraient souhaitables. En particulier le dosage de la testostérone totale plasmatique à l'état basal et sous stimulation par l'A.C.T.H. ou H.G.G. et la mesure de l'affinité de liaison de la protéine vectrice seraient intéressants.

S'il y a hyperproduction d'androgènes dans le leprechaunisme quel pourrait en être le mécanisme ?

La plupart des auteurs rapportant les cas de leprechaunisme ont été frappés par les ovaires kystiques chez la fille constamment retrouvés et ont comparé ces ovaires avec ceux que l'on rencontre dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL et dans l'ovaire polykystique.

Sur le plan physiopathologique on admet que le syndrome de STEIN LEVENTHAL et la dystrophie ovarienne polykystique relèvent du même mécanisme : l'atteinte de l'horloge hypothalamique est à l'origine d'une activité L.H. basale et permanente avec disparition du pic ovulatoire cyclique. Cette activité L.H. permanente entraîne une stimulation du stroma cortical ovarien source d'androgène (49, 62).

Si des étiologies aussi différentes que des troubles infectieux ou vasculaires de la sphère génitale de la femme, des traumatismes psychoaffectifs (dans l'ovaire polykystique) et un trouble primitif peut être congénital dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL retrouvent une unité au niveau de la physiopathologie, pourquoi ne pas émettre l'hypothèse que les kystes ovariens du leprechaunisme pourraient être en rapport avec une augmentation de la sécrétion de L.H.. Toutefois, il ne s'agit là que d'une hypothèse qui reste à vérifier. Aucun dosage n'ayant été effectué dans le leprechaunisme. ROGERS (cas n° 10) signale dans son observation une augmentation des cellules à activité I.C.S.H., mais cette observation reste isolée.

CONCLUSION

- oOo -

En 1954, DONOHUE et UCHIDA publient 2 cas d'une maladie encore inconnue : il s'agit d'un nanisme avec cachexie et faciès d'une laideur particulière. DONOHUE et UCHIDA nommèrent "leprechaunisme" cette maladie par référence au leprechaun, gnome du folklore irlandais. Depuis, 17 autres cas ont été publiés. Avec l'observation que nous avons rapportée notre étude a porté sur 19 cas de leprechaunisme.

La triade, nanisme, cachexie, dysmorphie spécifique, est caractéristique de la maladie. La présence de ces trois éléments est nécessaire au diagnostic du leprechaunisme.

Le nanisme (taille $\leq$ à - 2 DS) est rarement à début intra-utérin (1 fois dans notre étude sur 6 cas où l'on connaît la taille à la naissance), il est le plus souvent à début post-natal précoce s'installant très rapidement dans les trois premiers mois de la vie. Le retard statural à 1 an se situe à - 4 DS en moyenne.

Le poids de naissance des leprechauns est le plus souvent bas ou normal, mais il est élevé dans 1/4 des cas. Après la naissance, la prise de poids est pratiquement nulle. Le poids se trouve au minimum à - 2 DS à la fin du 2ème mois et le retard pondéral ne fait que s'accroître avec l'évolution. Chez ces enfants cachectiques, il y a disparition de la graisse sous-cutanée avec, néanmoins, persistance des boules de BICHAT, la peau est ridée, lâche et fait de nombreux plis.

Le faciès leprechaun est particulier : le visage a un aspect triangulaire du fait d'une hypoplasie du maxillaire inférieur, les oreilles sont parfois grandes, mais toujours d'implantation basse, une saillie des globes oculaires avec hypertélorisme est notée 1 fois sur 2. Le nez est épaté, les narines regardent en avant, une chevelure abondante et une macroglossie sont retrouvées respectivement 8 fois et 5 fois sur 19 cas.

A la triade de base sont parfois associées diverses anomalies : une hypertrophie des organes génitaux externes et des mamelons (17 fois sur 19), un souffle systolique (14 fois sur 19), un hirsutisme (12 fois sur 19), une hypertrophie des extrémités 9 fois.

L'évolution est marquée par l'accentuation du déficit staturo-pondéral, l'installation d'un retard osseux et psychomoteur. La mort survient avant 1 an dans plus de la moitié des cas dans un état de cachexie extrême (taille et poids à - 4 DS). Parmi les enfants en vie lors de la parution des publications le plus âgé avait 7 ans.

En l'absence de critères biologiques ou anatomopathologiques spécifiques on ne peut que dégager quelques éléments statistiquement significatifs :

- l'hyperinsulinisme paraît certain ; les dosages effectués d'une part, l'hyperplasie des îlots de LANGERHANS pratiquement constamment retrouvée d'autre part, ne permettent pas d'en douter.
- l'augmentation de la S.T.H. est trouvée 2 fois sur 3 dosages effectués,
- l'augmentation modérée des 17 cétostéroïdes urinaires est mise en évidence 5 fois sur 13 dosages réalisés,
- enfin une observation (15) signale une diminution de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline,

- parmi les découvertes anatomopathologiques retrouvées fréquemment; citons :
 - . la présence constante chez la fille d'ovaires présentant de nombreux follicules kystiques,
 - . l'hyperplasie des îlots de LANGERHANS au niveau du pancréas,
 - . des dilatations tubulaires avec calcifications au niveau des reins.

Le leprechaunisme semble bien être une maladie à transmission autosomique récessive :

- l'existence de cas familiaux (1-2, 7-8) était déjà un élément en faveur d'une maladie héréditaire,
- la consanguinité des parents indiscutable pour 5 enfants sur 19 leprechauns, possible pour 3 autres enfants, semble être un argument décisif pour affirmer que le leprechaunisme est une maladie héréditaire à détermination récessive. Les deux sexes étant également atteints, le leprechaunisme apparaît comme une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

Contrairement à l'étiologie, la physiopathologie du leprechaunisme n'apparaît pas clairement :

- + l'hyperinsulinisme paraît être un élément essentiel pouvant rendre compte de la tendance à l'hypoglycémie et de l'hypermensibilité à l'insuline. L'hyperinsulinisme pourrait expliquer l'augmentation de la S.T.H. par le biais de l'hypoglycémie.
- + la diminution de l'hydroxyproline urinaire mise en évidence dans une observation (15), témoigne d'un trouble du métabolisme du collagène. Elle est à rapprocher des anomalies histologiques du collagène décrites par PATERSON dans son observation de leprechaunisme. Cependant, les faits restent isolés et demandent à être confirmés par des dosages d'H.P.T./

créatinine et des études histologiques du collagène du tissu sous-cutané notamment. Ces recherches pourraient être complétées par des études physico-chimiques du collagène comme celles qui ont été réalisées par DOROTHY B. et Coll. (17) dans la progéria.

L'hypothèse formulée par LAFFAY (15) d'une anomalie du collagène empêchant le stockage normal des graisses de réserve sous-cutanée est intéressante et doit conduire à poursuivre les investigations du métabolisme du collagène.

+ l'hirsutisme, l'hypertrophie de la verge chez le garçon ou du clitoris chez la fille sont probablement à mettre en rapport avec une hyperproduction d'androgènes. En effet, si les 17 cétostéroïdes ne sont trouvés élevés que dans 1/3 des cas où le dosage a été réalisé, ils ne constituent qu'un reflet imparfait de l'activité androgénique.

+ le mécanisme de production des androgènes est bien assuré dans d'autres maladies où il existe des kystes ovariens (syndrome de STEIN LEVENTHAL, ovaires polykystiques) : un dérèglement primitif ou secondaire de l'horloge hypothalamique est à l'origine d'une sécrétion permanente de L.H. qui entraîne une stimulation du stroma cortical ovarien, source d'androgènes. Un tel mécanisme est-il applicable au leprechaunisme ? Des dosages de L.H. permettraient de répondre.

AU TOTAL :

L'étude des 19 observations de leprechaunisme parues jusqu'à maintenant nous a permis de dégager les éléments cliniques nécessaires au diagnostic de la maladie et ayant une certaine valeur statistique : devant un faciès dysmorphique et un retard staturo-pondéral il faut être exigeant et ne porter le diagnostic de leprechaunisme que si l'on se trouve devant la triple association d'un faciès évocateur

et d'un retard statural et pondéral atteignant au moins
- 2 DS à 3 mois.

L'existence d'un taux de consanguinité très important chez les parents des enfants leprechauns est très en faveur d'une maladie héréditaire à transmission récessive.

Nous avons, par ailleurs, rapporté le 19ème cas de leprechaunisme observé dans le service des docteurs J. L'HIRONDEL et J. GUIHARD (Clinique Médicale Infantile du C.H.U. de Caen). Il s'agissait d'une fille leprechaun présentant toutes les anomalies décrites dans les cas observés précédemment. L'originalité de l'observation résidait dans la découverte de cassures chromosomiques mais nous avons montré que cette anomalie est tout-à-fait compatible avec l'étiologie héréditaire proposée.

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLISON A.C., PATON G.R. -
Chromosome damage in human diploid cells following
activation of lysosomal enzymes.
Nature 1965, 207, 1170.
- 2 - ALLISON D.J., WALKER A., SMITH Q.T. -
Urinary hydroxyproline : creatinine ratio of normal
humans at various ages.
Clinica. Chimica. Acta 1966, 14, 729-734.
- 3 - ARMENDARES S., SALAMANCA F., FRENCK S. -
Chromosome abnormalities in severe protein calorie
malnutrition.
Nature 1971, 232, 271-273.
- 4 - BLOOM G.E., WARNER S., GERALD P.S., DIAMOND L.K. -
Chromosomal abnormalities in constitutional aplastic
anemia.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 8.
- 5 - BRIZARD J., MIMOUNIM, SENEZE J., THOYER-ROZAT J. -
Sur un cas de nanisme extrême à début intra-utérin
vraisemblablement du type SECKEL.
Ann. Ped. 1973, 20, 8-9.
- 6 - CANLORBE P., ALLAIRE Y., LELONG M. -
Le leprechaunisme, nouvelle observation et revue de
la littérature.
Ann. de Pediat. 1968, 44, 282-291.

7 - CANLORBE P. -

Retards de croissance et nanisme.

Encyclopédie (médico-chirurgicale) Flammarion 1965

Pédiatrie II, 1169-1181

8 - CANLORBE P., BORNICHE P. -

Troubles de la croissance.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 1965,

Pédiatrie I, 4005 à 10 : 1-18

9 - DABELS J., REHPENNING W., BRUGMANN E., WENDEL H.

HULLDORF L. -

Diagnostic value of hydroxyproline determination
in urine.

Dtsch Gesandheitsw 1971, 26, 2403-6.

10 - DARWIN J., PROCKOP M.D., KIVIRIKKO M.D. -

Relationship of hydroxyproline excretion in urine
to collagen metabolism. Biochemistry and clinical
applications.

Annals of internal medicine 1967, Vol. 66, 1243-66.

11 - DAY E.Y., MARSHALL R., MAC DONALD P., DAVIDSON W.M. -

Deleted chromosome 16 with paternal mosaicism.

Lancet 1967, II, 1307.

12 - DEBAKAN A. -

Metabolic and chromosomal studies in leprechaunism.

Archives of disease in childhood 1965, 40, 632-36.

13 - DEBAKAN A. -

Persisting clone of cells with an abnormal chromosome
in a woman previously irradiated.

J. Nuclear Med. 1965, 6, 740.

14 - DEBUSK F.L. -

The Hutchinson gilford progeria syndrome.

Report of 4 cases and revue of the literature.

J. Pediatric 1972, 80, 697-724.

- 15 - DEMINATTI M. -
A case of break of C chromosome.
Ann. Genet. 1971, 14, 235-9.
- 16 - DONOHUE W., UCHIDA I. -
Leprechaunism. A euphuism for a rare familial disorder.
J. Pediatr. 1954, 45, 505-519.
- 17 - DOROTHY B. VILLEE, GEORGE NICHOLS and NATHAN B., TALBOT -
Metabolic studies in two boys with classical progeria.
Pediatrics 1968, 43, 207-216.
- 18 - DURAND M., FAVARD P. -
La cellule. Le collagène.
E.D. Herman 1967, 83-89.
- 19 - EISINGER J., DELL'ANNO R., LAPONCHE A.M. -
L'hydroxyprolinurie du sujet normal.
Rhumatologie 1969, 21, 132-142.
- 20 - EMERIT J., GROUCHY J., VERNANT P. -
Deux observations de cassures identiques d'un même
chromosome du groupe C.
Annales de Génétique 1968, II, 22-27.
- 21 - ERECINSKI K., DOBRZYNSKA B., MOSTOWIEG S. -
Zespół progerii u dwóch braci.
Pol. Tyg. Lek. 1961, 16, 806.
- 22 - ERECINSKI K. -
Personal communication.
- 23 - EVANS P.R. -
Leprechaunism.
Arch. Dis. Child 1955, 30, 479-482.

- 24 - FERGUSON-SMITH M.A., HAMILTON W., FERGUSON I.C. et Al. -
An abnormal metacentric chromosome in an infant with
leprechaunism.
Ann. Genet. 1968, II, 195-200.
- 25 - FERRIMAN D. -
The significance of the polycystic ovary.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, 20-23.
- 26 - FRASER J.A. -
An introduction to medical genetics.
4ème Edition, page 211.
- 27 - GABR M., HASHEM N., HASHEM M., FAMMI A., SAFOUH M. -
Progeria a pathologic study.
J. Pediatric 1960, 57, 70.
- 28 - GABR M. -
Progeria. Review of the literature with report of a
case.
Arch. Pediat. 1954, 71, 35.
- 29 - GAMSTORP I. -
DONOHUE's syndrome. Leprechaunism. COCKAYNE's syndrome.
A report a two patients and discussion of the relation
between DONOHUE' syndrome and COCKAYNE' syndrome.
Europ. Neurol. 1972, 7, 26-33.
- 30 - GELLIS S., FEINGOLD M., RUTMAN J. -
Atlas of mental retardation syndroms.
- 31 - GOOCH P.C., FISCHER C.L. -
High frequency of a specific chromosome abnormality
in leucocytes of a normal female.
Cytogenetics 1969, 8, 1-8.

- 32 - GUIHARD J., TESSIER R., LANIECE M., FOUCAULT J.P.,
SIBIRERF J.J., L'HIRONDEL J. -
Diabète lipoatrophique. Syndrome de LAWRENCE.
Nouvelle observation.
Ann. Pediatr. 1971, 18, 633-643.
- 33 - HAMBOURG M. -
Le syndrome d'émaciation diencéphalique.
Med. Inf. 1969, 709-715.
- 34 - JASIN H.E., FINK C.W., WISE W., ZIFF M. -
Relationship between urinary hydroxyproline and
growth.
J. Clin. Invest 1962, 41, 1928.
- 35 - JEAN R., BONNET H., MEYLAN F., HEURTEMATTE A. -
Leprechaunisme. Nouvelle observation.
Concours Médical 1969, 8639-8646.
- 36 - JOB J.C., SIZOVENKO P., MICHEL R., ROSSIER A. -
Variations sur la S.T.H. plasmatique au cours de
l'hypoglycémie insulinique chez l'enfant normal et
dans les insuffisances staturales.
Arch. Fr. de Péd. 1967, 24, 891-905.
- 37 - KALLO A., LAKATOS I., SZIJARTO L. -
Leprechaunism in a male infant.
J. Pediatr. 1962, 60, 372-379.
- 38 - KALOUSTIAN V.M., KRONFOL N.M., TAKLA R., HABASH A.,
KHAZIN A., NAJJAR S.S. -
Leprechaunism. A report of two new cases.
Ann. J. Dis. Child. 1971, 122, 442-445.
- 39 - KIVIRIKKO K.I., LAITINEN O. -
Clinical signifiance of urinary hydroxyproline
determinantions in children.
Ann. Pediat. Fenn. 1965, II, 148.

- 40 - KUHLEKAMP F., HELWIG H. -
Clinical picture of congenital dysendocrinic disease
or leprechaunism.
Z. Kinderheilkd 1970, 109, 50-63.
- 41 - LAFAY MICHELE -
Le leprechaunisme. Un type rare de nanisme consti-
tutionnel. Nouvelle observation et revue de la litté-
rature.
Thèse, Paris 1970, n° 140.
- 42 - LAITINEN O., NIKKILA E.A., KIVIRIKKO K.I. -
Hydroxyproline in the serum and urine. Normal values
and clinical significance.
Acta. Med. Scand. 1966, 179, 275.
- 43 - LEJEUNE J., DUTRILLAUX B., LAFOURCADE J., BERGER R. -
Endoreduplication sélective du bras long du chromosome 2
chez une femme et sa fille.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1966, 266, 24-26.
- 44 - LEVY J.M., SEGURA N., KLEIN F., GRUNEWALD C., THIERRY R.,
PETER M. O. -
L'insulinémie du nouveau-né normal au cours de l'hy-
perglycémie provoquée par voie intra-veineuse.
Arch. Franc. Péd. 1971, 28, 133-146.
- 45 - LINDSTEDT S., PROCKOP D.J. -
Isotopic studies on urinary hydroxyproline as evidence
for rapidly catabolized form of collagen in the young
rat.
J. Biol. Chem. 1961, 236, 1399.
- 46 - LOHR G.W., WALLER H.D., ANSCHUTZ F., KNOPP A. -
Biochemische defekte in den blutzellen bei familiarer
panmyelopathie (typus fanconi).
Humangenetic 1965, I, 383.

- 47 - MACNAMARA B.G.P., FARN K.T., MITRA A.K., LLOYD J.K.,
and FOSBROOKE A.S. -
Progeria. Case report with long term studies of serum
lipids.
Arch. Disc. Child. 1970, 45, 553.
- 48 - MARIE J., LEPINTRE J., FAURE C.L., LEVEQUE B.,
PERELMAN R., JEAN R. -
La cachexie progressive du nourrisson liée à une
tumeur diencéphalique.
Arch. Franc. Péd. 1961, 18, 319.
- 49 - MAUVAIS-JARVIS P., BARRAT J. et DECOURT J. -
Les ovaires polykystiques. Bases expérimentales,
données cliniques et biochimiques à propos de 102
observations.
Sem. Hôp. Paris 1967, 43, 2092-2099.
- 50 - MILNER R.D. -
Hormonal and metabolic interrelationships in malnu-
trition.
Arch. Dis. Child. 1970, 45, 276.
- 51 - MOSTAFA A.H. and GABR M. -
Heredity in progeria with follow-up of two affected
sisters.
Arch. Pediatr. 1954, 71, 163.
- 52 - MOOSA A. and DUBOWITZ V. -
Peripheral neuropathy in COCKAYNE' syndrome.
Arch. Dis. Child. 1970, 45, 674-677.
- 53 - PATTERSON J.M., WATKINS W.L. -
Leprechaunism in a male infant.
J. Pediatr. 1962, 60, 730-739.

- 54 - PIMSTONE B. ., HANSEN J.D.L., MURRAY P. -
International symposium on growth hormone, Milan.
Excerpta medica foundation. International Congress
Serie n° 142, Abstract 84, 1967.
- 55 - PIMSTONE B.L., WITTMANN W., HANSEN J.D.L., MURRAY P. -
Lancet 1966, 2, 779.
- 56 - PROCKOP D.J., KIVIRIKKO K.I. -
Hydroxyproline and the metabolism of collagen, in
treatise on collagen,
Vol. 2, Edited by Ramach-Andran, Gould B.S.
Academic Press, Inc., Publishers London in press.
- 57 - REEVES B.R. and LAWLER S.D. -
Preferential breakage of sensitive regions of human
chromosomes.
Humangenetik 1970, 8, 295-301.
- 58 - ROGERS D.R. -
Leprechaunism (DONOHUE's syndrom). A possible case
with emphasis on changes in the adenohypophysis.
Amer. J. Clin. Path. 1966, 45, 614-619.
- 59 - SALMON M.A., WEBB J.N. -
Dystrophic changes associated with leprechaunism in
a male infant.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, 530-535.
- 60 - SAWITZKY A., BLOOM D., GERMAN J. -
Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital
telengiecasique erythema and stanted growth.
Ann. Intern. Med. 1966, 65, 487.
- 61 - SCHMIDT W., VISCHER D. -
Spontaneous fragility of an abnormality wide secondary
constriction region in a human chromosome n° 9.
Humangenetik 1969, 7, 22-27.

- 62 - SCHAISON G. -
Virilisme pilaire.
G.M. France 1969, 79, 2331-2339.
- 63 - SEMPE M. -
Surveillance de la croissance de l'enfant (références pratiques).
Concours Médical 1964, Supplément d'Octobre I-52.
- 64 - SHOCK N.W. -
Perspectives in experimental gerontology.
Springfield, Illinois Charles C Thomas 1966.
- 65 - SPARK H. -
Cachetic dwarfism resembling the COCKAYNE-NEILL type.
J. Pediatr. 1965, 66, 41-47.
- 66 - SUMMITT R.L., FAVARA B.E. -
Leprechaunisme (DONOHUE's syndrome). A case report.
J. Pediatr. 1969, 74, 601-610.
- 67 - SWIFT M.R., HIRSHHORN K. -
FANCONI's anemia inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues.
Ann. Intern. Med. 1966, 65, 496.
- 68 - TARTAGLIA A.P., PROPP S., AMAROSE A.P., PROPP R.P.,
HALL C.A. -
Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital erythroid hypoplasia (Blacfond Diamond syndrome).
Amer. J. Med. 1966, 41, 990-999.
- 69 - THORBURN M.J., HUTCHISON S., ALLEYNE G.A. -
Chromosome abnormalities in malnourished children.
The Lancet 1972, II, 591.

70 - TREMOLIERES J., TCHOBROUTSKY G., de GENNES J.L. -
AMIEL C., ARDAILLOU R., WOLF L.M. -
Nutrition et métabolisme.
1971, page 188.

Publication très récente :

- EVA GROSS-KIESELSTEIN, EHUD BEN-GALIM, NAOMI AMIR,
AVRAHAM ABRAHAMOV -
Leprechaunisme (DONOHUE' syndrome).
Am. J. Dis. Child. 1973, 126, 500-503.

- oOo -

TABLE DES MATIERES

	<u>pages</u>
INTRODUCTION -	1
CHAPITRE I - OBSERVATION PERSONNELLE	2
CHAPITRE II - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	10
CHAPITRE III - ETUDE DE LA MALADIE	35
CHAPITRE IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	47
CHAPITRE V - AUX CONFINS DU LEPRECHAUNISME	61
CHAPITRE VI - HEREDITE ET MODE DE TRANSMISSION	65
CHAPITRE VII - HYPOTHESES PATHOGENIQUES	70
CONCLUSION -	77
BIBLIOGRAPHIE -	82

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

